

면역체계 이상 활성화를 유도할 수 있는 보체계 유전자 다형성 고찰

김효리¹ · 황도빈² · 한정원^{3,4} · 이화경^{3,4} · 양원준³ · 진준영^{3,4} · 김기현³ · 김상일³ · 유덕균^{3,4} · 김수현³ · 정준호^{2,3,4,5}서울아산병원 아산생명과학연구원¹, 서울대학교 의과대학 암연구소², 생화학교실³, 의과학과⁴, 서울대학교 의학연구원 장기이식연구소⁵

Genetic Polymorphism in Proteins of the Complement System

Hyori Kim, Ph.D.¹, Dobeen Hwang, Ph.D.², Jungwon Han^{3,4}, Hwa Kyoung Lee^{3,4}, Won Jun Yang³, Junyeong Jin^{3,4}, Ki-hyun Kim³, Sang Il Kim³, Duck-Kyun Yoo^{3,4}, Soohyun Kim³ and Junho Chung, M.D.^{2,3,4,5}Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine¹, Cancer Research Institute², Department of Biochemistry and Molecular Biology³, Biomedical Science⁴, Transplantation Research Institute, Medical Research Center⁵, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

The complement system is a part of the innate immune system that potentiates the ability of antibodies and phagocytic cells to clear microbes and damaged cells. The complement system consists of a number of proteins circulating as inactive precursors. It is stimulated mainly by three pathways: the classical pathway, the alternative pathway, and the lectin pathway. There are many genetic polymorphisms in this system, which can over-activate the immune system. In this study, we collected the polymorphisms reported to over-activate complement cascades that affect the immune system and induce autoimmune diseases.

Key Words: Complement system proteins, Genetic polymorphism, Autoimmune diseases**중심 단어:** 보체계, 유전자 다형성, 자가면역 질환

서 론

보체계는 선천성 면역의 첫 번째 단계를 담당하며, 감염원을 가장 빨리 인식하고 파괴하며 면역 세포들과의 상호작용을 통해 선천성 면역과 후천성 면역을 이어주는 중요한 역할을 수행한다. 보체계는 염증 물질의 분비를 활성화시키고, 면역 세포들과의 상호작용을 통하여 염증 반응을 조절할 뿐만 아니라 감염원을 공격할 수 있는 물질을 만들어내는 등 외부 감염원을 효과적으로 제거하는 역할을 한다. 세포와 조직의 항상성을 유지하기 위하여 보체계 시스템은

다수의 조절 단백질에 의하여 일정한 수준의 활성화가 유지되고 있으며 이러한 조절 기전에 문제가 생기는 경우 자가면역질환이나 감염병 등이 발생하게 된다. 보체계는 주로 고전경로(classical pathway), 대체경로(alternative pathway), 렉틴경로(lectin pathway)를 통하여 활성화되며, 활성화된 보체계는 C3a, C5a와 같은 아나필라톡신을 생성함으로써 감염부위에 염증반응을 유도하고 막공격 복합체(membrane attack complex) 형성을 촉진하여 감염원을 파괴한다(Fig. 1).

보체계 활성화를 억제할 수 있는 수십 종류의 약물 후보 물질에 대해서 임상시험이 진행되었으나, 현재 그 효과를 입증하여 판매 허가를 받은 치료제로는 발작성야간혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) 및 비정형 용혈성 요독증후군(atypical hemolytic uremic syndrome) 치료제로 쓰이는 보체계 C5 중화항체인 eculizumab (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals, Inc.)과 유전성 혈관부종(hereditary angioedema) 치료제로 쓰이는 C1 에스테라제 억제제인

Received June 14, 2016

Accepted June 15, 2016

Corresponding author: Junho Chung

Departments of Biochemistry and Molecular Biology, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: 82-2-740-8242, Fax: 82-2-747-5769

E-mail: jjhchung@snu.ac.kr

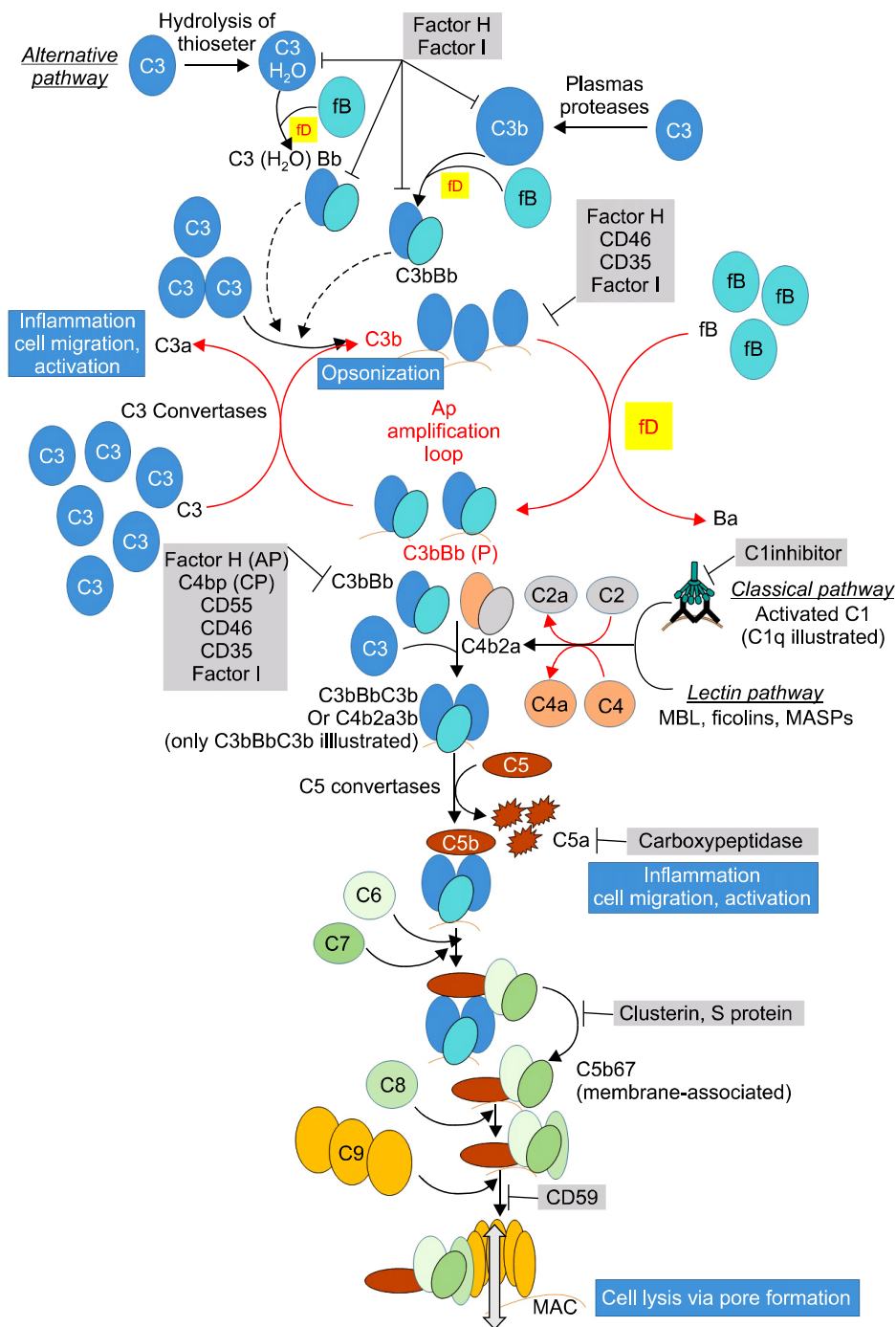


Fig. 1. Complement cascade pathways and complement proteins. Abbreviations: C, complement component; fB, factor B; fD, factor D; MBL, Mannose Binding Lectin; MAC, Membrane Attack Complex.

Cinryze[®] (Shire Pharmaceuticals Ltd.), Berinert[®] (CSL Behring), Ruconest[®] (Salix Pharmaceuticals, Inc.)가 유일하다. C1 에스테라제 억제제 Cinryze[®]는 신장 이식 후 항체 매개성 이식 거부 반응(antibody-mediated rejection) 치료를 위한 임상시험을 수행하였으나 위약대비 좋은 효과를 나타내지 않았다(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01147302). 반면에 eculizumab은 그 약물작용 기전을 고려할 때, 기존

에 판매 허가를 취득한 2개 질환 이외에도 보체 시스템 활성화와 관련된 다양한 질환에 효과가 있을 가능성이 높고, 이식 분야에서는 항체 매개성 이식 거부반응과 지연형 이식편 거부반응(delayed graft rejection) 예방에 효과가 있을 것으로 제시되었다(1).

최근 CD59 보체 조절 단백질(complement regulatory protein) 유전자 promoter 부분에 다형성(polymorphism)을

가진 공여자로부터 폐 이식을 받은 수혜자에서 만성 거부 반응의 발생 위험도가 증가함이 보고되면서(2), 보체계 단백질의 유전자 다형성이 이식환자의 예후에 영향을 미칠 수 있다는 가능성이 제기 되었다. 최근 인간 총유전체 시퀀싱(whole genome sequencing)이 널리 이용되면서, 보체계 단백질 유전자의 다형성을 쉽게 판별할 수 있게 되었으며, 이러한 데이터로부터 환자 각각의 보체 활성화 정도의 이상 유무를 판단할 수 있는 일이 가능해 질 것으로 예상되고 있다. 본 논문에서는 보체계 이상 활성화를 유도하고, 자가면역 질환등과 관련이 있다고 보고된 유전자 다형성을 검토해보고자 한다.

1. Complement Component (C1)

C1 복합체는 혈청 내 존재하는 보체의 첫 번째 구성인자이며, 1개의 C1q, 2개의 C1r, 2개의 C1s로 구성되어 있기 때문에 C1qr2s2 이라고도 명명되며, 항원-항체 결합 복합체에 일차적으로 C1q가 결합하면, 단백질 가수분해효소인 C1s가 생성되는데 이는 C4와 C2 단백질을 각각 C4a와 C4b 그리고 C2a 와 C2b로 분해시키는 역할을 한다고 알려져 있다(3).

2. Complement Component 1, q subcomponent (C1q)

C1q 단백질은 총 3가지의 서브유닛인 C1qA, C1qB 그리고 C1qC로 구성되어 있으며, C1 복합체의 소단위체의 하나로 내인성(endogenous) 패턴 인식 분자를 인식해 고전 경로를 활성화시키는 역할을 한다. 이러한 C1q 단백질의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)은 주로 3가지 서브유닛에 모두 나타나는 것으로 알려져 있다. 이러한 C1q와 관련된 단일염기다형성의 사례로서 아 급성 피부형 홍반성 루푸스(subacute cutaneous lupus erythematosus) 환자의 C1qA 유전자에서 Gly70GGA 단일염기다형성이 발견되었고, 이를 통해 단일염기다형성과 혈청 내의 낮은 C1q 농도의 연관성에 대한 보고가 있었다(4). 홍반성 루푸스 환자에서는 C1q의 chain C의 G6A, C41T, 코돈 43번의 C deletion 단일염기다형성과(5), C1q의 chain B에서는 G150A 단일염기다형성이 보고된 바 있다(6). 또한 C1의 chain A에서는 C186T의 단일염기다형성이 전신 홍반성 루푸스와 IgA 신증(IgA nephropathy)과 연관성이 있다는 연구결과가 보고되었다(7). 유사하게 C1q의 chain B의 발현 감소 현상과 단일염기다형성 rs4917014의 유의한 연관성이 관찰되었으며, 이것은 전신 홍반성 루푸스 질환의 발생과도 관련성이 있다고 보고되었다(8). 추가로 C1q의 단일염기다형성 rs292001은 혈액 내의 C1q 단

백질의 농도감소를 야기하며 이는 청소년 전신 홍반성 루푸스(juvenile SLE)와 루푸스신염(lupus nephritis)과 연관되어 있다는 보고가 있었다(9). 이렇듯 C1q의 서브유닛과 관련된 단일염기다형성의 사례가 여럿 보고된 바 있다.

3. C1-INH (Cerpin Family G member 1, SERPING 1)

C1-INH는 혈장 당단백질이자 C1 억제제로서 보체계의 조절인자이다. C1-INH는 세린프로테아제 억제인자 중 한 종류로서 보체 C1이 C1r과 C1s로 나뉘는 것을 직접적으로 억제하는 역할을 수행하며, C1s에 의한 C4와 C2의 활성화 또한 간접적으로 저해한다. 7,159명의 노인성 황반변성(age-related macular degeneration) 환자를 대상으로 C1-INH 유전형질을 분석한 결과, SERPING1 rs2511989 다형성이 노인성 황반변성을 일으킬 위험성을 증가시키는 것으로 밝혀졌다(10). 그 이외에, rs2244169, rs2511990, rs2509897, rs1005510, rs2511988 단일염기다형성 또한 노인성 황반변성과 관련되어 있다는 보고가 있다(11). C1-INH의 단일염기다형성은 노인성 황반변성뿐만 아니라, 유전성 혈관 신경을 일으킬 확률을 증가시킨다고 보고되어있으며, 관련 단일염기다형성은 rs199473715, rs1005510, rs11546660, rs11229063, rs141593943, rs2511988, rs4926 이다(12).

4. C2 (Complement Component 2)

C2가 활성화 되면, 단백질 분해효소 도메인을 갖고 있는 C2a 및 활성화된 C4b와 결합하여 C3 전환효소를 형성한다(13). C2 유전자의 단일염기다형성 rs54754, rs9332739를 보유한 사람에서는 노인성 황반변성에 대한 발병 민감도가 증가되어 있다고 보고되었고(14), 동형접합체 C2 결핍증을 갖고 있는 사람의 경우, 10~20%의 환자가 노년기에 전신 홍반성 루푸스로 발전하는 징후를 보인다고 보고되었다(15). 또한, 유형 1 C2D는 엑손 6과 인트론 6 사이에 28개 염기가 삭제된 유전형이며, 이 경우 미성숙 단백질이 생성된다고 보고되었다(16). 유형 2 C2D는 엑손 5와 엑손 11에 존재하는 두 개의 과오돌연변이(C566T; Ser189Phe와 G1930A; Gly444Arg)가 단백질의 분비를 저해한다고 알려져 있으며(17), C2 유전자의 다형성(rs2844455)이 중국인 전신 홍반성 루푸스 환자에서 확인된 사례도 있다(18). 단일염기다형성 rs547154를 보유한 사람에서는 맥락막 결절의 발병이 증가되어 있음이 보고되었다(19).

5. Complement Component C3 (C3; C3a; C3b; AHUS5; ARMD9; CPAMD1; HEL-S-62p)

C3는 보체계 활성화에 중심적인 역할을 하며 특히 보체계의 고전경로 및 대체경로의 활성화에 필수적이다. C3a 아나필라톡신으로도 알려진 C3a 펩타이드는 염증작용을 조절하고, 항균력을 보인다. C3의 rs2230199와 rs147859257 단일염기다형성은 노인성 황반변성 환자에서 각각 25.3%와 1.06%, 정상인에서 각각 20.6%와 0.39% 대립형질빈도(allele frequency)를 가진다고 보고되었으며, 이들 돌연변이는 C3b의 첫번째 alpha-macroglobular 도메인에 존재하기 때문에, C3b와 factor H 간의 결합을 저해하게 되며 이는 결국 factor H가 보체계의 대체경로를 억제하지 못하는 결과를 초래하게 된다(20). C3의 rs794729228, rs121909583, rs121909586, rs121909584, rs121909585 돌연변이들은 모두 비정형 용혈성 요독증후군 발생과 관련이 있으며, 이들 돌연변이들은 C3와 보체계의 조절인자인 membrane co-factor protein (MCP, CD46)과의 결합능력을 감소시킴으로써 체내 보체계가 조절되지 않는 결과를 초래한다(21). rs1047286 돌연변이는 IgA 신증, 부분지방이영양증(partial lipodystrophy), indian childhood hepatic cirrhosis에 연관되어 있다고 보고된 바 있으나, 그 작용 기전이나 정확한 통계수치는 밝혀지지 않았다(22).

6. Complement Component 5 (C5)

C5는 C5 전환효소(C3bBbC3, C4b2aC3b)에 의하여 C5a와 C5b로 나뉘게 된다. C5a는 아나필라톡신으로 호중구 및 염증 매개 사이토카인을 방출하며, C5b는 C6, C7, C8 그리고 C9과 결합하여 막공격 복합체를 형성하여 세포막을 파괴시킨다. 류마티즘 환자군에서 C5의 수치가 낮고 C5a의 수치가 높은 점을 분석하여 C5의 802번째 아미노산이 Val 또는 Ile로 존재하는 V802I 단일염기다형성 rs17611이 보고되었다(23). C5 V802I은 호중구 에스테라제에 의해 보다 쉽게 C5a와 C5b로 분리됨으로써 C5a의 농도를 증가시킨다(24). C5의 인트론에 가지고 있는 단일염기다형성 rs2269067은 C5의 발현을 증가시키고, 이는 포도막염 발생과 연관이 있다(25). 두 가지 C5 단일염기다형성 rs226907와 rs17611를 가진 사람의 경우 체내의 C5a의 농도가 높게 유지됨으로 IL-17과 IL-22의 발현을 증가시킨다. 발현이 증가된 IL-17과 IL-22는 염증유발인자로 작용하여 VEGF 및 신생혈관생성을 유도한다(26).

7. Complement Component 9 (C9)

C9 (69 kDa)는 보체계의 마지막 구성 요소로 막공격 복

합체 조립에 중요한 분자로서 세포막의 구멍생성을 유도하여 세포용해경로에 관여한다(27,28). C9의 P167S 돌연변이는 노인성 황반변성 유병률을 증가시킨다고 보고되었으며(29), R95X 단일염기다형성은 일본 환자들에게서 맥락막 혈관 신생 및 신생 혈관 노인성 황반변성의 위험도를 줄일 수 있다고 보고되었다(30). 또한 일본인에게서는 엑손 4의 Arg95가 종결 코돈으로 돌연 변이된 경우, C9 결핍과 함께 사구체신염에 걸릴 확률이 증가할 수 있다고 보고되었다(31).

8. Complement Factor B (CFB; BF; FB; BFD; GBG; CFAB; CFBD; PBF2; AHUS4; FBI12; H2-Bf; ARMD14)

Factor B는 보체 활성화 대체경로의 구성요소로서, 단일가닥의 펩타이드 형태로 혈액에 순환하면서, 보체계 대체경로로 활성화 시 factor D에 의해 비촉매단위인 Ba와 촉매단위인 Bb로 분리된다. 활성을 띄는 Bb는 세린프로테아제로 작용하며 보체 C3b와 함께 대체경로의 구성물질인 C3 전환효소를 형성한다. Bb는 전환효화된 B 림프구의 증식에 관여하는 반면 Ba는 증식을 억제한다. rs12614, rs64153은 대립형질빈도가 각각 13~19%, 9~11% 정도이고, 보체 C2의 rs547154 단일염기다형성과 연관되어 있다고 알려져 있으며, 역시 노인성 황반변성 발생을 저해하는 것으로 보고되었다(32). 한편 rs117905900, rs121909748 돌연변이는 C3 전환효소인 C3bBb 형성을 촉진시켜서 보체 조절인자들에 의한 비활성화에 대하여 저항성을 유도하는 것으로 보고되었다(33).

9. Complement Factor I (CFI)

Factor I는 C4b를 분해시키고 C3를 비활성화 시킴으로써 보체계의 대체경로를 조절하며(34), 단일염기다형성에 의한 낮은 factor I 농도는 노인성 황반변성과 연관성이 있다는 연구결과가 있다(35). G119R 과오 돌연변이를 일으키는 단일염기다형성 rs141853578은 factor I 농도를 감소시킨다. 단일염기다형성에 의해 factor I의 농도가 낮아지면, C3b의 분열로 iC3b의 비활성이 이루어지지 않아, 망막에서 보체계의 대체경로가 활성화되며 이는 결국 망막의 손실을 가져온다(36). 202명의 비정형 용혈성 요독증후군 환자들 중 11.3%가 factor I 돌연변이가 있었으며, membrane-bound C3b 불활성화 실험을 통해, I415V 과오 돌연변이에 의한 기능적 결핍이 확인되었다(37).

10. Complement Factor H (CFH)

Factor H는 1231개의 아미노산으로 구성되어 있으며,

보체계의 대체경로에서 보체 활성화 조절 인자로서 작용한다(38). Factor H는 C3 절단에 관여하는 factor I에 대한 보조 인자로서 C3 전환효소(C3Bb)에 대한 붕괴 가속 활성을 가지고 있어 C3b 절단을 억제하며, 이를 통해 보체 활성을 적절히 조절하는 조절자로서 역할을 한다(39). 특히 박테리아 및 바이러스와는 달리 숙주 세포 표면에 발현된 GAGs (glycosaminoglycans)에 factor H가 결합할 수 있고, 이는 보체 활성화 경로를 억제하여 자가 세포를 보체 활성화에 의한 손상으로부터 보호하는데 기여한다. Factor H의 T1204C 염기 서열 변이로 인한 Y402H 아미노산 변이가 유도되면 망막 세포에서 C 반응성 단백질(C-reactive protein)에 대한 결합 능력이 감소되어 보체 시스템 및 염증 반응을 활성화시키는 것으로 보고되었다(40). Factor H에 Y402H 외에도 추가적인 염기 서열 변이인 C1222T 염기 서열 변이는 408번 종결 돌연변이에 해당하여, 비정상적인 factor H의 발현을 나타낸다. 이외에도 G3234T로의 염기 서열 변이는 R1078S 아미노산 치환을 유도하고, 음전하를 갖는 세린으로의 아미노산 치환은 factor H의 결합 파트너인 C3b에 대한 결합 능력을 감소시킨다. T1606C 염기 변이로 인한 C536R 변이 및 G2876A 염기 변이로 인한 C959Y 변이는 이황화 결합에 문제를 일으켜 잘못된 구조를 갖는 단백질의 형태로 발현 되므로, 결과적으로 정상 기능을 하는 factor H의 결합을 초래하여 보체 연관 질환을 야기한다(41). 효모에서 발현 및 정제를 통해 재조합 factor H를 가지고, 양 적혈구의 용혈 억제 활성 측정 결과 혈장에서 분리한 factor H 대비 그 효과가 좋은 것으로 확인이 되었다. 앞으로 factor H 결핍 환자에 투여함으로써 결핍된 factor H로 인한 보체 활성 연관 질병의 치료제로서의 적용을 목표로 하는 연구가 진행이 되고 있다(42). 비정형 용혈성 요독증후군 환자에서 G3514T 혹은 G3592T 염기 변이로 인한 정지 돌연변이가 발견되었으며, 이는 단백질의 이른 종결을 유도함으로써 정상적인 factor H 발현을 감소시키고 있음이 보고되었다(43). 이외에도 factor H의 C 말단 부분에 C3628T 염기 변이로 인한 R1210C 혹은 C3643G 염기 변이로 인한 R1215G 과오 돌연변이는 factor H의 C3d에 대한 결합 능력을 감소시키고, 이는 factor H 매개 보체 시스템 억제 조절 능력을 상실시켜 혈관 내피 세포와 미세 혈관을 비롯한 혈소판의 손상이 동반된 비 전형적 용혈성 요독증후군을 야기할 수 있음이 보고되었다(44). 또한 factor H의 C 말단의 헤파린 결합에 관여하는 SCR (short consensus repeat)19-20 부위 내 W1183L, L1189R, V1197A 등을 비롯한 다양한 과오 돌연변이에서 비롯한 아미노산 서열 변화 또한 비정형 용혈성

요독증후군과 연관되어 있음이 보고되어 있다(45).

11. Complement Factor H Related protein-1 (CFHR-1)

CFHR-1은 330개의 아미노산으로 구성된 분자량이 38 kDa인 비교적 작은 분비 단백질로서 5개의 SCR로 구성되어 있으며, factor H family에 속하는 단백질로서 factor H와의 서열 상동성이 높기 때문에 factor H와 연관된 기능을 가지고 있을 것으로 예상하고 있다. factor H 유전자의 C 말단 SCR과 CFHR-1 유전자의 융합에 의한 잘못된 형태의 단백질 생성으로 인하여 세포 표면에서 정상적인 보체 조절 능력이 상실되어 자가 조직 손상을 동반한 비정형 용혈성 요독증후군의 원인이 되는 것으로 알려져 있다(46). CFHR-3의 두 번째 SCR 뒤에는 CFHR-1 유전자의 융합은 CFHR-1의 발현 증가를 유도하며, 이는 factor H와 경쟁적으로 작용하여 C3 절단이 억제되지 못하고 보체 조절 능력이 상실되어 과활성화된 보체계에 의해 C3 사구체 신염을 일으킬 수 있는 것으로 보고되어 있다(47).

12. Complement Factor H Related 4 (CFHR-4, FHR-4)

CFHR-4는 C 반응성 단백질에 결합하는 리간드이며, C 반응성 단백질에 결합한 상태로 옹소닌작용을 유도하는 물질로 알려져 있을 뿐만 아니라 고전경로의 활성화를 촉진시키는 역할을 수행한다(48). CFHR-4는 또한 C3b와 결합하여 대체경로를 활성화 시키는 C3 전환효소의 형성을 유도하며, CFHR-4와 C3b의 결합체가 factor B와 properdin에 결합하여 C3를 C3a와 C3b로 나누는 역할을 하는 것으로 보고 되어있다(49). CFHR-4의 단일염기다형성으로 rs16840639가 알려져 있으며 보체의 활성화와의 연관성이 보고되어있다(50).

13. Membrane Cofactor Protein (MCP, CD46)

보체 시스템의 조절자로서 역할을 하는 MCP는 분자량이 44kDa인 유형 I 막 단백질로서 세린 프로테아제 factor I에 대한 보조 인자로서 작용한다. 조직에서 C3b의 iC3b로의 분절 생성을 억제하여, 보체 매개 자가 세포 손상으로부터 숙주 세포 자신을 보호하는 기능을 가지고 있는 C3b의 조절 인자 이다(51). MCP의 유전적 결함에 의한 신부전증으로 진행된 용혈성 요독증후군 환자의 경우 유전적 결함이 기본적인 원인이기 때문에 신장 이식 후 50% 환자는 재발 위험성이 있다(52). 165명 용혈성 요독증후군 환자를 대상으로 MCP 유전자의 서열을 분석한 결과 20명의 환자에서 MCP 유전자의 돌연변이가 확인되었다. 그 중 6명의 환자는 인트론에서 잘못된 유전자의 접합에 의한

단백질 서열 변이가 유도되었고, 나머지 14명은 엑손의 정지 돌연변이가 발견되었다. G147A 염기 변이로 인한 아미노산 변이 및 C218T로의 염기 변이로 인한 종결 돌연변이에 의해 정상적인 MCP 단백질 발현 감소가 비정형 용혈성 요독증후군의 원인이 된다(53). MCP 유전자에서 발견되는 T822C 염기 변이에 의한 S206P 변이 또한 MCP의 C3b에 대한 결합능을 감소시킴으로써 보체 시스템에서 C3b 활성화 조절을 방해하여 심각한 조직 손상을 일으킨다고 보고되었다(54). 이 외에도 전신 홍반성 루푸스, 임신 중독증, 혈전성 혈소판 감소성 자반(thrombotic thrombocytopenic purpura), HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme and low platelet)가 MCP 유전자의 돌연변이와 연관되어 있다(51).

14. Decay Accelerating Factor (DAF, CD55)

CD55는 decay accelerating factor로 알려져 있으며, C4와 C2 절편과 C3b와 factor B 절편이 C3 전환효소인 C4b2a와 C3bBb로 전환되는 것을 저해하여 C3 활성화를 억제하는 역할을 수행한다. 대부분의 중증 근무력증은 자가 면역반응에 의해 유발된다고 보고되었으며, 중증 근무력증을 앓고 있는 환자중에 DAF에 단일염기다형성(rs28371586)을 가지고 있는 환자는 외안근에 심각한 기능 저하를 가지고 있음이 보고되어 있다(55).

15. Membrane Inhibitor of Reactive Lysis (CD59)

CD59는 세포 표면의 GPI (glycosylphosphatidylinositol) 단백질에 결합하여 작용하는 단백질로 보체 막공격 복합체의 작용을 억제하는 수단이다. CD59가 결핍되면 세포가 보체 막공격 복합체에 의해 용해될 수 있다. CD59 유전자의 promoter 부분에 존재하는 단일염기다형성(rs147788946)이 내피세포 상의 CD59 발현양을 줄이는 것으로 밝혀졌고, 이 단일염기다형성을 지닌 공여자로부터 폐를 이식받은 수혜자에서 bronchiolitis obliterans syndrome-free 생존율이 낮은 현상이 관찰되었다(2). CD59의 C89Y변이에 의하여 CD59의 세포막 발현이 감소하게 되고, 만성적 적혈구 파괴와 말초 탈수초성 질환이 발생하는 것이 보고되었다(56). 돌연변이 *phosphatidylinositol glycan complementation class A (PIG A)* 유전자를 가진 발작성 야간 혈색소뇨증 환자는 모든 GPI-anchored proteins (GPI-APs) 의 결핍이 발생하는데, 이 중 CD55와 CD59 결핍은 혈구세포 표면의 보체 활성화로부터 보호받지 못해 혈구세포의 용혈이 발생하게 된다.

16. Mannose Binding Lectin (MBL)

MBL은 32kDa 크기이고, 펩타이드의 복합체로 구성되어 있으며 cysteine-rich N-terminal region, collagenous domain, short helical α -helical coiled coil domain, neck region, carbohydrate-recognition domain으로 구성되어 있다(57). 당유도체인 D-mannose, L-fucose, N-acetyl-D-glucosamine (GlcNAc)에 칼슘이온 의존적 결합능을 가져서(58) 다양한 종류의 미생물(그람 양성균, 그람 음성균, 바이러스, 진균류, 원생동물류)에 결합함으로써 보체 활성화 경로 중 렉틴경로 개시에 관여한다. rs11003125 (G-550C), C4T (59), rs1800450 (G54A), rs7096206 (C-221G) 등의 단일염기다형성이 전신 홍반성 루푸스의 발병과 연관되어 있다(60). 기관지 천식을 보유한 환자에서는 G366A의 단일염기다형성이 보고되었다(61).

17. CR1 (Complement Component 3b/4b Receptor 1)

CR1은 적혈구, 과립구, 단핵구 및 B 세포와 T 세포 등을 포함한 다양한 세포 표면에 존재하는 당단백질이며 분자량은 약 200kDa 이다. CR1 단백질은 C3b와 C4b 단백질에 대한 친화도가 높기 때문에, 주로 면역복합체를 제거하는데 기여한다. 면역부작을 통하여 적혈구의 CR1 단백질은 말초혈액에 존재하는 면역복합체들인 C1q, C4b, C3b and C3bi에 결합을 하며, 간과 비장에 존재하는 대식 세포에게 면역복합체들을 전달해주는 역할을 한다. rs9429942 TT 유전자형을 갖고 있는 사람이 CT 유전자형을 갖고 있는 사람에 비해서 위암 발생 확률이 88% 높고, rs7525160 GG 유전자형 혹은 CG 유전자형을 갖는 사람들이 암에 걸릴 위험이 낮다고 보고되었다(62). 또한 rs1408077 G/T 단일염기다형성이 알츠하이머 질환과 연관이 있다는 보고도 있다(63).

18. CR4 (CD11c/CD18, ITGAX/ITGB2)

세포접합 분자로서 작용하는 CR4는 *CD11c*와 *CD18*로 나누어져 있고 iC3b와 상호작용하여 식균작용을 유도하며, NF- κ B의 DNA-binding 활동을 증가시키고 macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α 를 분비한다(64). 한국의 베체트병 환자들을 대상으로 *CD11c* 유전자를 조사해 본 결과 rs2230429CC, rs2929 GG, haplotype rs2230429-C-rs2929G 단일염기다형성이 많이 발견되었고 그 중 rs2230429는 CR4의 형태를 바꿈으로써 *CD11c*의 리간드 결합능력에 영향을 끼쳐, 비정상적 염증반응을 일으키는 것으로 보고되었다. *CD18* 유전자의 단일염기다형성인 rs235326은 비록 아미노산을 바꾸지 않지만, B 서브유닛에

위치한 철 이온 의존적 접합부위에 존재하기 때문에 리간드 결합 능력에 영향을 미치는 것으로 보고 되었다(65).

19. Ficolin-1, Ficolin-2, Ficolin-3

Ficolin은 M-ficolin (ficolin-1), L-ficolin (ficolin-2), H-ficolin (ficolin-3)의 3종류의 단백질이 존재한다. Ficolin은 콜라겐유사도메인(collagen-like domain), 피브리노겐유사도메인(fibrinogen-like domain)으로 구성된 단량체의 복합체로 구성되어 있고, N 말단 도메인은 탄수화물을 인식하여 외부 미생물을 구분하고, MBL과 마찬가지로 mannose-associated serine protease와 상호작용하여 보체계의 렉틴경로의 활성화 개시에 관여한다. 전신염증반응증후군 및 패혈증, 한센병에서 rs10120023 (G542A) 및 rs28909068 (A791G)의 단일염기다형성이 보고되었다(66). rs2989727 (A1981G) 및 rs1071584 (G7918A)의 단일염기다형성이 상기 질환을 보유한 환자에서 류마티스 관절염과의 연관성이 보고되었다(67). 류마티스열, 만성류마티스 심장질환과 *FCN2* 유전자의 rs3124952 (A986G), rs3124953 (G602A), ss32469537 (A4G)의 단일염기다형성 간의 연관성이 보고되었으며(68), rs3124952 (A986G), ss32469543 (C6359T) 단일염기다형성이 있는 경우, ficolin-2의 혈청농도가 증가한다고 알려져 있다(69).

결론

최근 인간의 총유전체 시퀀싱이 적절한 비용으로 가능해지면서, 정밀 의학의 도입이 가속화 되고 있다. 이미 보체계를 이루는 단백질에 다양한 단일염기다형성이 존재하고 있음이 밝혀졌고, 이중 일부 단일염기다형성은 실제로 자가면역질환 발생과 관련이 있음이 밝혀졌다. 이식 분야에서 최근 보체 조절 단백질인 CD59의 유전자 promoter 부분에 존재하는 다형성이 폐 이식 후 만성 거부반응 발생률과 관련이 있음이 밝혀지면서(2), 보체계 단백질 유전자에 대한 유전자 다형성이 이식환자의 예후에 영향을 미치고 있을 가능성이 제기되었다. 본 논문은 면역 체계의 이상 활성화를 통하여 이식환자의 예후에 영향을 미칠 수 있는 보체계 단백질의 유전자 다형성을 문헌고찰을 통하여 제시하였다.

REFERENCES

- 1) Darbani B, Noeparvar S, Borg S. Deciphering Mineral Homeostasis in Barley Seed Transfer Cells at Transcriptional

- Level. PLoS One 2015;10:e0141398.
- 2) Budding K, van de Graaf EA, Kardol-Hoefnagel T, Broen JC1, Kwakkel-van Erp JM, Oudijk EJ, et al. A Promoter Polymorphism in the CD59 Complement Regulatory Protein Gene in Donor Lungs Correlates With a Higher Risk for Chronic Rejection After Lung Transplantation. Am J Transplant 2016;16:987-98.
- 3) Krych-Goldberg M, Atkinson JP. Structure-function relationships of complement receptor type 1. Immunol Rev 2001;180:112-22.
- 4) Racila DM, Sontheimer CJ, Sheffield A, Wisnieski JJ, Racila E, Sontheimer RD. Homozygous single nucleotide polymorphism of the complement C1QA gene is associated with decreased levels of C1q in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. Lupus 2003;12:124-32.
- 5) Slingsby JH, Norsworthy P, Pearce G, Vaishnav AK, Issler H, Morley BJ, et al. Homozygous hereditary C1q deficiency and systemic lupus erythematosus. A new family and the molecular basis of C1q deficiency in three families. Arthritis Rheum 1996;39:663-70.
- 6) McAdam RA, Goundis D, Reid KB. A homozygous point mutation results in a stop codon in the C1q B-chain of a C1q-deficient individual. Immunogenetics 1988;27:259-64.
- 7) Topaloglu R, Bakkaloglu A, Slingsby JH, Mihatsch MJ, Pascual M, Norsworthy P, et al. Molecular basis of hereditary C1q deficiency associated with SLE and IgA nephropathy in a Turkish family. Kidney Int 1996;50:635-42.
- 8) Westra HJ, Peters MJ, Esko T, Yaghootkar H, Schurmann C, Kettunen J, et al. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations. Nat Genet 2013;45:1238-43.
- 9) Bellemore SM, Nikoobpour E, Schwartz JA, Krougly O, Lee-Chan E, Singh B. Preventative role of interleukin-17 producing regulatory T helper type 17 (Treg 17) cells in type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. Clin Exp Immunol 2015;182:261-9.
- 10) Ma YB, Fu SY, Ma YH, Liu HL. Relationship between SERPING1 rs2511989 polymorphism and age-related macular degeneration risk: a meta-analysis. Mol Vis 2014;20:1434-42.
- 11) Ennis S, Jomary C, Mullins R, Cree A, Chen X, Macleod A, et al. Association between the SERPING1 gene and age-related macular degeneration: a two-stage case-control study. Lancet 2008;372:1828-34.
- 12) Xu YY, Zhi YX, Yin J, Wang LL, Wen LP, Gu JQ, et al. Mutational spectrum and geno-phenotype correlation in Chinese families with hereditary angioedema. Allergy 2012;67:1430-6.
- 13) Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Comple-

- ment: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010;11:785-97.
- 14) Maller J, George S, Purcell S, Fagerness J, Altshuler D, Daly MJ, et al. Common variation in three genes, including a noncoding variant in CFH, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:1055-9.
- 15) Sturfelt G, Truedsson L. Complement and its breakdown products in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1227-32.
- 16) Johnson CA, Densen P, Hurford RK Jr, Colten HR, Wetsel RA. Type I human complement C2 deficiency. A 28-base pair gene deletion causes skipping of exon 6 during RNA splicing. *J Biol Chem* 1992;267:9347-53.
- 17) Wetsel RA, Kulics J, Lokki ML, Kiepiela P, Akama H, Johnson CA, et al. Type II human complement C2 deficiency. Allele-specific amino acid substitutions (Ser189 → Phe; Gly444 → Arg) cause impaired C2 secretion. *J Biol Chem* 1996;271:5824-31.
- 18) Chen HH, Tsai LJ, Lee KR, Chen YM, Hung WT, Chen DY. Genetic association of complement component 2 polymorphism with systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 2015;86:122-33.
- 19) Chen X, Kang X, Zhao K, Zhao C. C2 rs547154 polymorphism and polypoidal choroidal vasculopathy susceptibility: a meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:8709.
- 20) Zhan X, Larson DE, Wang C, Koboldt DC, Sergeev YV, Fulton RS, et al. Identification of a rare coding variant in complement 3 associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45:1375-9.
- 21) Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, Strain L, Blouin J, Brown AL, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008;112:4948-52.
- 22) Botto M, Fong KY, So AK, Koch C, Walport MJ. Molecular basis of polymorphism of human complement component C3. *J Exp Med* 1990;172:1011-7.
- 23) Giles JL, Choy E, van den Berq C, Morgan BP, Harris CL. Functional analysis of a complement polymorphism (rs17611) associated with rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2015;194:3029-34.
- 24) Tremblay GM, Janelle MF, Bourbonnais Y. Anti-inflammatory activity of neutrophil elastase inhibitors. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:556-65.
- 25) Xu D, Hou S, Jiang Y, Zhang J, Cao S, Zhang D, et al. Complement C5 Gene Confers Risk for Acute Anterior Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4954-60.
- 26) Liu B, Wei L, Meyerle C, Tuo J, Sen HN, Li Z, et al. Complement component C5a promotes expression of IL-22 and IL-17 from human T cells and its implication in age-related macular degeneration. *J Transl Med* 2011;9:1-12.
- 27) DiScipio RG, Gehring MR, Pdack ER, Kan CC, Hugli TE, Fey GH. Nucleotide sequence of cDNA and derived amino acid sequence of human complement component C9. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81:7298-302.
- 28) Wang Y, Xu S, Su Y, Ye B, Hua Z. Molecular characterization and expression analysis of complement component C9 gene in the whitespotted bambooshark, *Chiloscyllium plagiosum*. *Fish Shellfish Immunol* 2013;35:599-606.
- 29) Seddon JM, Yu Y, Miller EC, Reynolds R, Tan PL, Gowrisankar S, et al. Rare variants in CFI, C3 and C9 are associated with high risk of advanced age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45:1366-70.
- 30) Nishiguchi KM, Yasuma TR, Tomida D, Nakamura M, Ishikawa K, Kikuchi M, et al. C9-R95X polymorphism in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:508-12.
- 31) Miura T, Goto S, Iguchi S, Shimada H, Ueno M, Nishi S, et al. Membranoproliferative pattern of glomerular injury associated with complement component 9 deficiency due to Arg95Stop mutation. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:86-91.
- 32) Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2006;38:458-62.
- 33) Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Arranz EA, Garrido CA, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:240-5.
- 34) Alexander P, Gibson J, Cree AJ, Ennis S, Lotery AJ. Complement factor I and age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2014;20:1253-7.
- 35) Kavanagh D, Yu Y, Schramm EC, Triebwasser M, Wagner EK, Raychaudhuri S, et al. Rare genetic variants in the CFI gene are associated with advanced age-related macular degeneration and commonly result in reduced serum factor I levels. *Hum Mol Genet* 2015;24:3861-70.
- 36) van de Ven JP, Nilsson SC, Tan PL, Buitendijk GH, Ristau T, Mohlin FC, et al. A functional variant in the CFI gene confers a high risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45:813-7.
- 37) Bienaime F, Dragon-Durey MA, Regnier CH, Nilsson SC, Kwan WH, Blouin J, et al. Mutations in components of complement influence the outcome of Factor I-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2010;77:339-49.
- 38) Hakobyan S, Harris CL, Tortajada A, Goicoechea de Jorge E, García-Layana A, Fernández-Robredo P, et al. Measure-

- ment of factor H variants in plasma using variant-specific monoclonal antibodies: application to assessing risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1983-90.
- 39) Gros P. In self-defense. *Nat Struct Mol Biol* 2011;18:401-2.
 - 40) Lauer N, Mihlan M, Hartmann A, Schlötzer-Schrehardt U, Keilhauer C, Scholl HP, et al. Complement regulation at necrotic cell lesions is impaired by the age-related macular degeneration-associated factor-H His402 risk variant. *J Immunol* 2011;187:4374-83.
 - 41) Schmidt BZ, Fowler NL, Hidvegi T, Perlmutter DH, Colten HR. Disruption of disulfide bond is responsible for impaired secretion in human complement factor H deficiency. *J Biol Chem* 1999;274:11782-8.
 - 42) Schmidt CQ, Slingsby FC, Richards A, Barlow PN. Production of biologically active complement factor H in therapeutically useful quantities. *Protein Expr Purif* 2011;76:254-63.
 - 43) Rougier N, Kazatchkine MD, Rougier JP, Fremeaux-Bacchi V, Blouin J, Deschenes G, et al. Human complement factor H deficiency associated with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2318-26.
 - 44) Manuelian T, Hellwage J, Meri S, Caprioli J, Noris M, Heinen S, et al. Mutations in factor H reduce binding affinity to C3b and heparin and surface attachment to endothelial cells in hemolytic uremic syndrome. *J Clin Invest* 2003;111:1181-90.
 - 45) Pérez-Caballero D, González-Rubio C, Gallardo ME, Vera M, López-Trascasa M, Rodríguez de Córdoba S, et al. Clustering of missense mutations in the C-terminal region of factor H in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;68:478-84.
 - 46) Venables JP, Strain L, Routledge D, Bourn D, Powell HM, Warwicker P, et al. Atypical haemolytic uremic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med* 2006;3:e431.
 - 47) Malik TH, Lavin PJ, Goicoechea de Jorge E, Vernon KA, Rose KL, Patel MP, et al. A hybrid CFHR3-1 gene causes familial C3 glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1155-60.
 - 48) Mihlan M, Hebecker M, Dahse HM, Hälbig S, Huber-Lang M, Dahse R, et al. Human complement factor H-related protein 4 binds and recruits native pentameric C-reactive protein to necrotic cells. *Mol Immunol* 2009;46:335-44.
 - 49) Hebecker M, Józsi M. Factor H-related protein 4 activates complement by serving as a platform for the assembly of alternative pathway C3 convertase via its interaction with C3b protein. *J Biol Chem* 2012;287:19528-36.
 - 50) Zhao J, Wu H, Khosravi M, Cui H, Qian X, Kelly JA, et al. Association of genetic variants in complement factor H and factor H-related genes with systemic lupus erythematosus susceptibility. *PLoS Genet* 2011;7:e1002079.
 - 51) Liszewski MK, Atkinson JP. Complement regulator CD46: genetic variants and disease associations. *Hum Genomics* 2015;9:7.
 - 52) Lee HK, Na HK, Lee JY, Chang JW, Yang WS, Kim SB, et al. A case of familial atypical hemolytic uremic syndrome associated with complement factor H mutation in adults. *Korean J Nephrol* 2009;28:259-64. (이현기, 나희경, 이지영, 장재원, 양원석, 김순배, 등. 성인에서 발생한 보체 H 인자 돌연변이에 의한 가족성 비전형적 용혈성 요독 증후군 1예. *대한신장학회지* 2009;28:259-64.)
 - 53) Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108:1267-79.
 - 54) Richards A, Kemp EJ, Liszewski MK, Goodship JA, Lampe AK, Decorte R, et al. Mutations in human complement regulator, membrane cofactor protein (CD46), predispose to development of familial hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12966-71.
 - 55) Heckmann JM, Uwimpuhwe H, Ballo R, Kaur M, Bajic VB, Prince S. A functional SNP in the regulatory region of the decay-accelerating factor gene associates with extraocular muscle pareses in myasthenia gravis. *Genes Immun* 2010;11:1-10.
 - 56) Nevo Y, Ben-Zeev B, Tabib A, Straussberg R, Anikster Y, Shorer Z, et al. CD59 deficiency is associated with chronic hemolysis and childhood relapsing immune-mediated polyneuropathy. *Blood* 2013;121:129-35.
 - 57) Jackson DG. Immunological functions of hyaluronan and its receptors in the lymphatics. *Immunol Rev* 2009;230:216-31.
 - 58) Zhang H, Zhou G, Zhi L, Yang H, Zhai Y, Dong X, et al. Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis* 2005;135:55-61.
 - 59) Pradhan V, Surve P, Rajadhyaksha A, Rajendran V, Patwardhan M, Umare V, et al. Mannose binding lectin (MBL) 2 gene polymorphism & its association with clinical manifestations in systemic lupus erythematosus (SLE) patients from western India. *Indian J Med Res* 2015;141:199-204.
 - 60) Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt RE, Kaufman KM, Harley JB, et al. The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:3966-74.
 - 61) Kaur S, Gupta VK, Shah A, Thiel S, Sarma PU, Madan T.

Elevated levels of mannan-binding lectin [corrected] (MBL) and eosinophilia in patients of bronchial asthma with allergic rhinitis and allergic bronchopulmonary aspergillosis associate with a novel intronic polymorphism in MBL. *Clin Exp Immunol* 2006;143:414-9.

- 62) Zhao L, Zhang Z, Lin J, Cao L, He B, Han S, et al. Complement receptor 1 genetic variants contribute to the susceptibility to gastric cancer in Chinese population. *J Cancer* 2015;6: 525-30.
- 63) Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, et al. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *CR1* associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41:1094-9.
- 64) Rezzonico R, Imbert V, Chicheportiche R, Dayer JM. Ligation of CD11b and CD11c beta(2) integrins by antibodies or soluble CD23 induces macrophage inflammatory protein 1alpha (MIP-1alpha) and MIP-1beta production in primary human monocytes through a pathway dependent on nuclear factor-kappaB. *Blood* 2001;97:2932-40.
- 65) Park SR, Park KS, Park YJ, Band D, Lee ES. CD11a, CD11c, and CD18 gene polymorphisms and susceptibility to Behcet's disease in Koreans. *Tissue Antigens* 2014;84: 398-404.
- 66) Degn SE, Hansen AG, Steffensen R, Jacobsen C, Jensenius JC, Thiel S. MAP44, a human protein associated with pattern recognition molecules of the complement system and regulating the lectin pathway of complement activation. *J Immunol* 2009;183:7371-8.
- 67) Endo Y, Matsushita M, Fujita T. The role of ficolins in the lectin pathway of innate immunity. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43:705-12.
- 68) Riley LB, Anderson DW. Cancer epigenetics. In: Tollefsbol T, ed. *Handbook of Epigenetics*. Amsterdam ; Boston: Elsevier/Academic Press; 2011:521-34.
- 69) Liu X, Chi X, Gong Q, Gao L, Niu Y, Chi X, et al. Association of serum level of growth differentiation factor 15 with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2015;10:e0127518.