



GIST(광주과학기술원) 보도자료

<http://www.gist.ac.kr>

보도 일시

배포 즉시 보도 부탁드립니다.

보도자료

홍보팀 김효정 팀장

062-715-2061 / 010-3644-0356

담당

홍보팀 이나영 선임행정원

062-715-2062 / 010-2008-2809

자료 문의

생명과학부 전영수 교수

062-715-2501

세포 속 청소 돕는 단백질 복합체 구조 규명

- 결합 단백질 따라 달라지는 자가포식 단백질의 4차 구조 변화와 분자기전 규명
- GIST 전영수·UNIST 이창욱 교수 공동 연구팀, 자가포식 연구분야 최고 권위 학술지인 **오토파지(Autophagy)**에 논문 게재

□ GIST(지스트, 총장 김기선) 세포 로지스틱스 연구센터(센터장 전영수)의 전영수 교수(생명과학부)와 UNIST 이창욱 교수(생명과학부) 공동 연구팀이 ‘자가포식이 단백질의 4차 구조(protein quaternary structure)*를 통해 선택적으로 조절된다’는 사실을 규명했다.

* 단백질의 4차 구조: 여러 개의 폴리펩타이드가 소수성 결합 때문에 모여 하나의 단백질로 작용하는 것으로, 하나의 폴리펩타이드가 단백질로서 고유 역할을 하는 경우 존재하지 않기도 한다. 3차 구조와 마찬가지로 이황화 결합과 수소결합, 이온 결합 등에 의해 더욱 안정해진다.

○ 이번 연구를 통해 어떤 물질을 분해할지 선택하고 리소좀으로 옮기는 데 단백질 복합체의 구조가 큰 역할을 하고 있다는 사실을 밝혀냈다. 향후 자가포식 관련 질환 연구에 새로운 방향을 제시할 것으로 기대된다.

□ 세포 속에 노폐물이 쌓이거나 바이러스 같은 외부 침입자가 들어오면 ‘자가포식(autophagy)*’이 시작되는데 이는 불필요한 물질을 세포 내에서 스스로 분해하는 일종의 ‘청소’이다. 이 작용은 리소좀(lysosome)**이라는 공간에서 일어나는데 여기로 가져올 물질을 선택하는 원리가 밝혀져 주목받고 있다.

* 자가포식: 악조건에서 살아남으려는 세포의 반응 중 하나로, 세포가 제 몸 일부를 스스로 잡아먹는 것을 의미하며 세포가 항상 일정한 상태를 유지해 생존하기 위한 작용이다. 이 작용에 문제가 생기면 파킨슨병이나 치매 같은 퇴행성 신경질환, 염증성 소화기질환, 암, 노화 등이 발생할 수 있다.

** 리소좀(Lysosome): 단백질 분해 효소가 들어있는 세포 내의 작은 주머니. 일반적으로 못 쓰게 된 세포소기관을 파괴하거나 외부에서 탐식작용을 통해 먹어 치운 바이러스나 박테리아 같은 외부 물질들을 파괴하는 역할을 한다.

□ 세포 내 불필요한 물질을 골라내 리소좀까지 옮기는 데는 다양한 단백질이 관여한다. 대표적으로 ‘Vac8(Vacuole related 8) 단백질’이 잘 알려져 있는데 이 단백질이 어떤 단백질과 결합하느냐에 따라 자가포식 유형이 결정된다. 가령 Vac8 단백질이 Nvj1(Nucleus-vacuole junction 1) 단백질과 결합하면 세포핵 일부분을 분해하는 자가포식(PMN)이 작동하는 반면, Atg13(Autophagy Related 13) 단백질과 결합하면 세포질 가수분해 효소를 리소좀으로 수송하는 ‘Cvt 경로(Cytoplasm-to-vacuole targeting pathway)’를 작동시킨다. 하지만 Vac8가 단백질이 이들 단백질과 결합하는 구체적인 원리는 밝혀지지 않았다.

◦ 이번 연구에서는 단백질 결정을 이용한 ‘X-선 결정법’과 ‘X-선 소각 산란 분석법’을 이용해 Vac8 단백질이 결합하는 단백질에 따라 4차 구조가 달라진다는 사실을 밝혀냈다. 달라진 구조에 따라 자가포식의 유형도 결정됐다.

◦ 연구팀은 효모를 이용해 Atg13 단백질 결합에 관여하는 아미노산 돌연변이를 유도해 검증도 진행했다. 실험 결과 Atg13 결합 구조에 문제가 생기자 PMN 자가포식은 나타났지만 Cvt 관련 반응은 나타나지 않았다. 단백질 4차 구조에 이상이 나타나면 특정 자가포식이 일어나지 않음을 입증한 것이다.

□ GIST 전영수 교수는 “이번 연구는 하나의 단백질이 어떻게 다양한 형태의 자가포식 과정을 선택적으로 매개할 수 있는지를 규명한 연구성과”이며, “단백질 4차 구조를 이용해 파킨슨병이나 치매, 암, 노화 등 자가포식 관련 질환의 치료법을 찾는 연구에 새로운 방향을 제시할 것으로 기대한다”고 말했다.

□ 이번 연구는 한국연구재단이 지원하는 선도연구센터지원사업(SRC, 세포 로지스틱스 연구센터) 및 GIST 연구원(GRI)의 지원을 받아 수행되었으며, 연구 성과는 자가포식 연구분야 최고 권위 학술지인 ‘오토파지(Autophagy, IF=11.1)’ 저널에 9월 12일자 온라인으로 게재되었다. <끝>

논문의 주요 내용

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Autophagy
- 논문명 : Quaternary structure of Vac8 differentially regulate the Cvt and PMN pathways
- 저자 정보 : 김혜인(공동 제1저자, GIST 박사과정), 박주미(공동 제1저자, UNIST 박사과정), 이창욱(공동교신저자, UNIST 교수), 전영수(공동교신저자, GIST 교수)

연구 결과 개요

1. 연구배경

자가포식작용¹⁾(autophagy)은 세포의 항상성²⁾을 유지하기 위하여 세포 내 노폐물과 기능이 저하된 세포소기관³⁾을 청소하거나 바이러스, 박테리아와 같은 외부 침입자를 제거하는 필수적인 분해 기작으로 세포의 생존에 기여한다.

분해되는 물질에 대한 선택성에 따라 비선택적 자식작용과 선택적 자식작용으로 구분될 수 있으며, 선택적 자식작용은 어떤 물질이 선택적으로 분해기관인 리소좀⁴⁾으로 수송되는지에 따라 나누어진다. 자식작용에 이상이 생기면 파킨슨병, 치매 등의 퇴행성 신경질환, 염증성소화기 질환, 암, 노화 등의 대사 질환을 일으키는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

다양한 종류의 자식작용에 공통적으로 관여하는 것으로 알려진 단백질 중 Vacuole related 8(Vac8) 단백질은 결합하는 단백질에 따라 다양한 자식작용을 결정한다고 알려져 있다.

Vac8 단백질이 Nvj1 단백질과 결합할 때에는 핵의 일부분을 분해하는 PMN(piecemeal microautophagy of the nucleus)⁵⁾을 일으키는 반면, Atg13 단백질과 결합 시, 세포질 가수분해 효소⁶⁾를 리소좀으로 수송하는 Cvt(Cytoplasm-to-vacuole targeting) pathway⁷⁾를 매개한다. 하지만, 어떻게 Vac8가 결합하는 단백질을 구분하여, 자식작용의 종류를 결정하는지에 대한 연구는 미지의 영역으로 남아 있었다.

2. 연구내용

이 연구에서는 단일 진핵세포⁸⁾ 생명체인 효모를 연구모델로 이용하였다. 효모 세포에서 Cvt pathway에 관여하는 것으로 알려진 Vac8-Atg13 단백질 복합체의 3차원 구조를 X-ray 결정 구조 분석법⁹⁾과 소각산란법¹⁰⁾을 통해 규명하였다.

기존에 본 연구팀이 규명하였던 아치 모양의 4차 구조¹¹⁾를 이루고 있는 Vac8-Nvj1 단백질 복합체와는 달리, Vac8-Atg13 단백질 복합체는 긴 나선 모양의 4차 구조를 형성하는 것을 확인 하였다. 이러한 구조생물학적 연구결과를 바탕으로 Vac8 단일 단백질이 어떻게 다른 상호작용으로 결합 단백질을 구분하고, 또 이러한 복합체 형성이 다른 형태의 4차 구조를 유도함으로써 어떻게 다양한 자식작용을 조절하는지에 대한 매커니즘을 규명하였다.

또한 효모에 Atg13 결합 구조에 관여하는 아미노산 돌연변이를 유도하여 이와 같은 가설을 검증했다. 실험 결과 Atg13 결합 구조에 이상이 있는 경우 Cvt pathway가 일어나지 않지만, PMN 반응은 일어났다. 이는 세포 내에서 Vac8 단백질이 다양한 4차 구조를 형성하여 자식작용의 종류를 결정한다는 것을 입증하는 것이다.

이 연구는 자식작용에 관여하는 단백질 복합체의 다양한 4차 구조를 X-ray 결정 구조를 이용하여 규명한 세계 최초의 연구이다. 단일 단백질의 4차 구조가 다양한 자식작용을 결정할 수 있다는 이론을 제안한 것에 큰 의의가 있다.

3. 기대효과

이 연구는 진핵세포의 세포 항상성 유지를 위해 필수적인 자식작용 매개 단백질 복합체의 3차원 구조를 규명하고 이를 바탕으로 작동 매커니즘을 규명하였다. 단백질 복합체의 다양한 4차 구조 형성과정은 자식작용뿐만 아니라 여러 세포 내 대사 과정 작동 매커니즘 규명을 위한 다양한 연구에 널리 활용될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 자식작용의 결합에 의해 야기되는 질병의 치료법 개발에 이론적 단초를 제공할 수 있으리라 사료된다.

용어 설명

1. 자가포식작용/자식작용 (autophagy)

세포 내 불필요하거나 기능이 고장난 세포소기관을 분해시키는 메커니즘. 크게 거대자가포식, 미세자가포식, 샤페론 매개 자가포식으로 나뉨. 모든 진핵세포 안에서 발생하며 독성 단백질의 축적으로부터 세포를 보호하고 세포 내 항상성을 유지하는 데 필요하다.

2. 항상성 (homeostasis)

생물체 또는 생물 시스템이 외적 및 내적인 여러 가지 변화 속에 놓여 있으면서도 형태적 상태, 생리적 상태를 안정된 범위로 유지하여 개체로서의 생존을 유지하는 성질

3. 세포소기관

인체에 여러 가지 기관이 존재하는 것처럼 진핵세포의 내부에 존재하며 세포의 여러 가지 기능을 분업으로 하고 있는 구조단위

4. 리소좀

세포소기관 중 하나로 가수 분해 효소를 많이 지니고 있어서, 세균 등의 이물질을 소화하는 역할을 한다. 세포질 중에서 볼 수 있다.

5. Piecemeal microautophagy of the nucleus

선택적 자식작용의 한 종류. 세포 내 영양 부족 시, 핵의 일부분이 핵-리소좀 간 막접촉점을 통해 리소좀으로 직접 수송되어 분해되는 과정

6. 가수분해효소 (hydrolase)

화학 반응시 물을 필요로하는 가수분해 반응을 촉매하는 효소. 분해되는 결합과 화합물의 종류에 따라 분류됨

7. Cytoplasm-to-vacuole targeting (Cvt) pathway

선택적 자식작용의 한 종류로, 세포자식작용이 분해보다는 생합성에 이용되는 경우. Aminopeptidase I 등과 같은 가수분해효소를 세포질에서 리소좀으로 수송하는 기작

8. 진핵세포

핵막으로 둘러싸인 핵을 갖는 세포로, 핵막이 없는 세포(원핵세포)로 이뤄진 세균류 등을 제외한 모든 동물세포, 식물세포가 여기에 속한다. 진핵세포 내에는 세 세포의 염색체를 포함하는 핵, 리보솜, 골지체, 리소좀과 같은 세포내 소기관이 존재한다.

9. X-선 결정법 (X-ray crystallography)

단백질과 같은 화합물들의 3차원 구조를 원자수준의 해상도로 분석할 수 있는 방법. 분석하고자 하는 시료를 단결정화 시키고, X-선에 회절 시켜 나온 데이터를 분석하여 3차원 구조를 규명

10. 소각 산란 분석법 (Small-angle X-ray scattering)

X-선이 시료를 통과할 때 보통의 회절 현상보다 더욱 각도가 작은 영역에서 일어나는 산란으로 입자의 크기나 형상, 집합의 상태를 정량적으로 구하는 방법

11. 단백질 4차 구조 (protein quaternary structure)

복수의 폴리펩티드사슬이 비공유결합으로 회합하여 특정한 공간적 배치를 하는 단백질의 고차구조. 각 폴리펩티드사슬을 기본단위체 또는 소단위라고 하고, 회합체를 올리고머라고 한다.

그림 설명

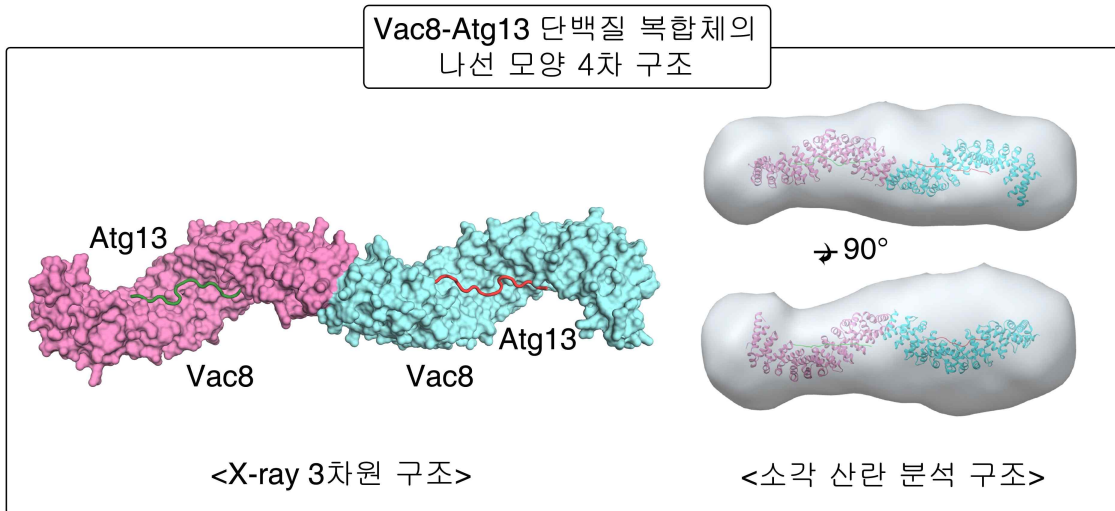
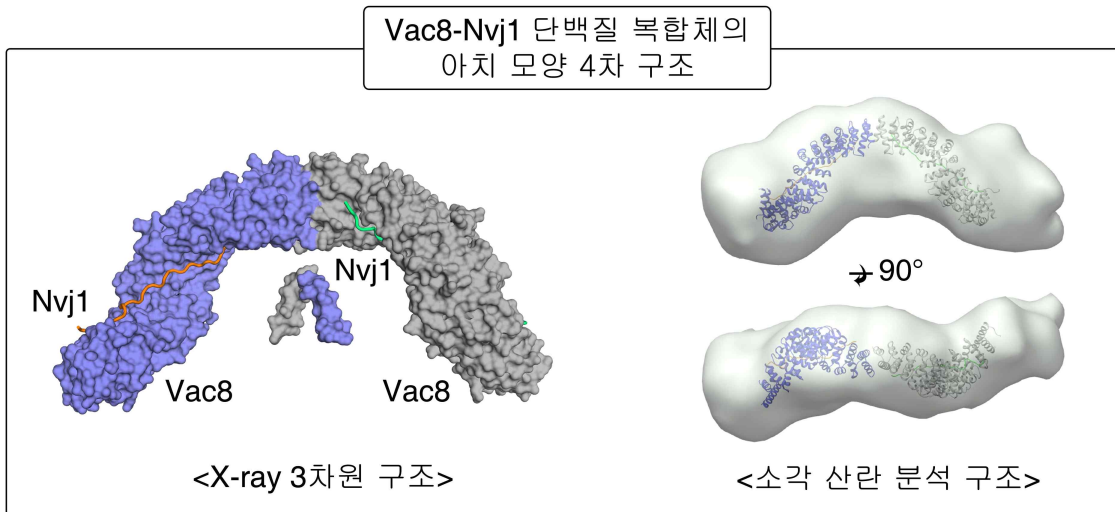


그림 1. 결합 단백질에 따른 Vac8 단백질의 4차 구조 변화

X-ray 결정법에 의해서 얻어진 PMN을 매개하는 Vac8-Nvj1 복합체의 3차원 구조 (위 패널 왼쪽 그림)와 소각 산란 분석법을 통해 얻은 저해상도 구조 (위 패널 오른쪽 그림) 모두 Vac8 단백질이 Nvj1 과 결합 시 아치 모양의 4차 구조를 이루게 되는 것을 보여주고 있다. Cvt pathway를 매개하는 Vac8-Atg13 복합체의 결정 구조 (아래 패널 왼쪽 그림)와 소각 산란 분석법의 저해상도 구조 (아래 패널 오른쪽 그림)는 Nvj1과 다르게 Atg13과 결합 시 Vac8 단백질이 긴 나선 모양의 4차 구조를 형성하는 것을 보여주고 있다.

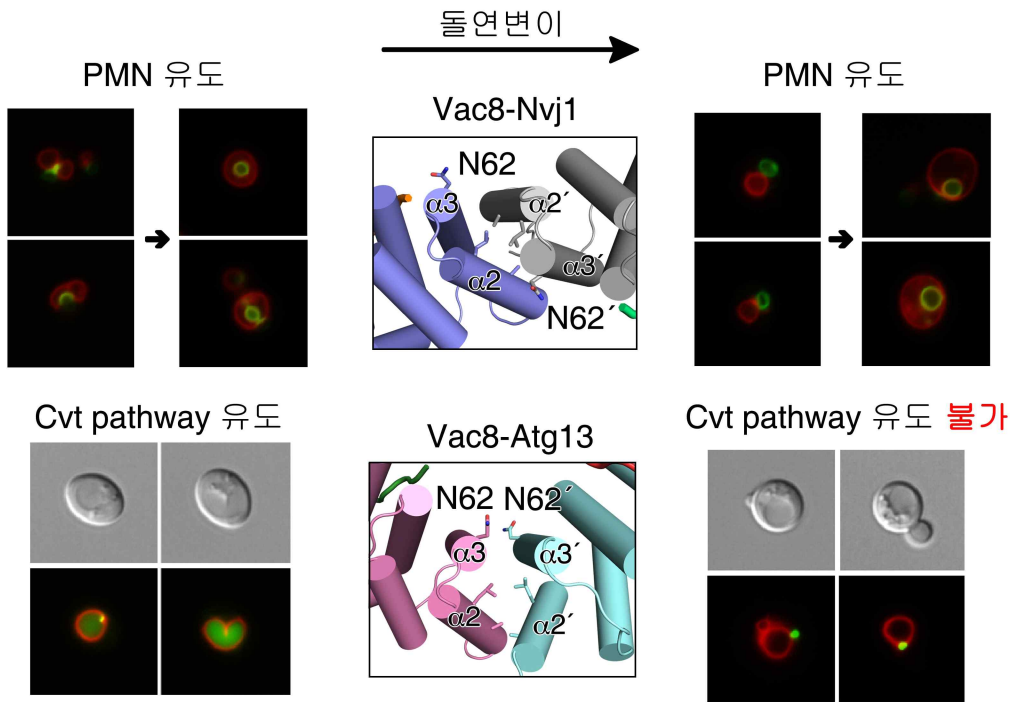


그림 2. Vac8 단백질이 효모세포에서 다양한 4차 구조를 통해 선택성 자식작용을 결정함

Vac8 정상 단백질이 발현되는 세포에서는 PMN과 Cvt pathway 둘 다 잘 유도되지만 (왼쪽 그림), 나선 모양의 4차 구조를 형성하는데 관여하는 아미노산을 돌연변이 시킨 Vac8 단백질을 발현시키는 세포에서는 아치 모양의 4차 구조는 유지되어 PMN이 계속 유도되지만 (오른쪽 위), 나선 모양의 4차 구조는 형성되지 못하여 Cvt pathway가 일어나지 않는다 (오른쪽 아래). 그림에서 Vac8 단백질이 존재하는 리소솜이 붉은색으로 염색되었고, Nvj1 단백질 (위)과 Cvt pathway에 의해 수송되는 Ape1 단백질 (아래)이 초록색으로 표지되었다.