

“단백질의 움직임으로 알츠하이머 발병과 회복 파악한다”

GIST-중앙대, 알츠하이머 발병 연관 타우 단백질 - 모터 단백질 상관관계 밝혀

- GIST 이강택 교수팀, 중앙대 성재영 교수팀과 신경세포 내 타우 단백질의 과인산화 통해 알츠하이머병과 모터 단백질의 속도 변화 간의 상관관계 정량화하는 새로운 이론 모델 개발
- 알츠하이머의 발병·진행 정도, 치료제를 통한 정상 상태로의 회복까지 평가할 수 있는 중요한 지표로 활용 기대... 국제학술지 「Chemical & Biomedical Imaging」게재



▲ (왼쪽부터) GIST 화학과 이강택 교수, 중앙대학교 화학과 성재영 교수, GIST 화학과 이은상 박사, 중앙대학교 화학과 김동희 박사과정학생, GIST 화학과 송요한 박사

광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 화학과 이강택 교수 연구팀이 중앙대학교 성재영 교수 연구팀과 함께 신경세포 내 모터 단백질*의 운동 양상과 알츠하이머 발병 관련 타우 단백질*의 과인산화에 대한 상관관계를 규명했다고 밝혔다.

알츠하이머병 연구에 있어 새로운 메커니즘을 제시하고 세포 내 모터 단백질을 단일 분자 수준에서 관찰하고 분석한 연구 성과로서, 향후 알츠하이머병의 진단, 신약 개발 및 효능을 평가하는 데 중요하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

* 모터 단백질(motor protein): 단백질 섬유 또는 고분자 분자를 따라 스스로 추진하는 단백질이며, 이동하는 에너지는 ATP를 가수분해하여 얻는다.

* 타우 단백질(tau protein): 세포 내 미세소관(microtubule)과 관계되어 다양한 단백질을 생성하는 유전자인 MAPT(microtubule-associated protein tau)에서 생성되는 단백질이다.

이강택 교수 연구팀은 란타나이드를 포함하는 업컨버팅 나노입자(UCNP)*를 사용하여 살아 있는 세포 내에서 나노입자의 움직임을 추적하는 연구를 수행해 왔으며, 세포 내부에서 일어나는 화학 동역학 연구에 천착하여 ‘생명현상의 신비를 화학으로 푸는 이론화학자’로 알려진 중앙대학교 성재영 교수 연구팀과 함께 최근 활발한 공동연구를 진행 중이다.

* 란타나이드를 포함하는 업컨버팅 나노입자(Lanthanide-doped upconverting nanoparticles, UCNP): 희토류인 란탄 계열 원소가 도핑되어 있으며, 광원으로 근적외선 빛을 흡수하여 가시광선을 방출(업컨버팅 효과)하는 특성을 가진 나노입자

알츠하이머 발병의 원인으로 지목되어 온 신경세포 내부에 존재하는 타우 단백질의 과인산화와 응집에 대한 생리학적 연구는 그동안 활발히 진행되어 왔다.

타우 단백질은 세포 내부에서 여러 물질을 수송하는 '도로'로 사용되는 미세소관(microtubule)의 안정성에 관여한다. 그러나 여러 요인으로 인해 타우 단백질이 비정상적으로 과인산화될 경우, **미세소관을 불안정하게 만들어 물질 수송을 방해하고 세포 내에서 응집되어 독성물질로 작용함으로써 결과적으로 알츠하이머병을 유발하는 것으로 알려져 있다.**

타우 단백질이 응집되어 알츠하이머가 발병하면, 응집되지 않은 정상 타우 단백질이 인산화를 통해 제 기능을 수행하기 때문에 **타우 단백질의 비정상적인 과인산화 및 응집이 상당히 진행될 때까지 특별한 징후를 발견하기 어려웠다.**

이에 따라 기존에는 비정상 타우 응집체를 제거하기 위한 약물 치료제 개발에 초점을 둔 연구가 주를 이루었다.

그러나 최근에는 **다양한 바이오 이미징 기술을 활용하여 살아 있는 세포에서 장시간 관찰하는 연구가 가능해짐으로써 세포 수준에서의 질병에 대한 이해와 이를 바탕으로 한 새로운 진단 및 치료 방법이 개발되고 있다.**

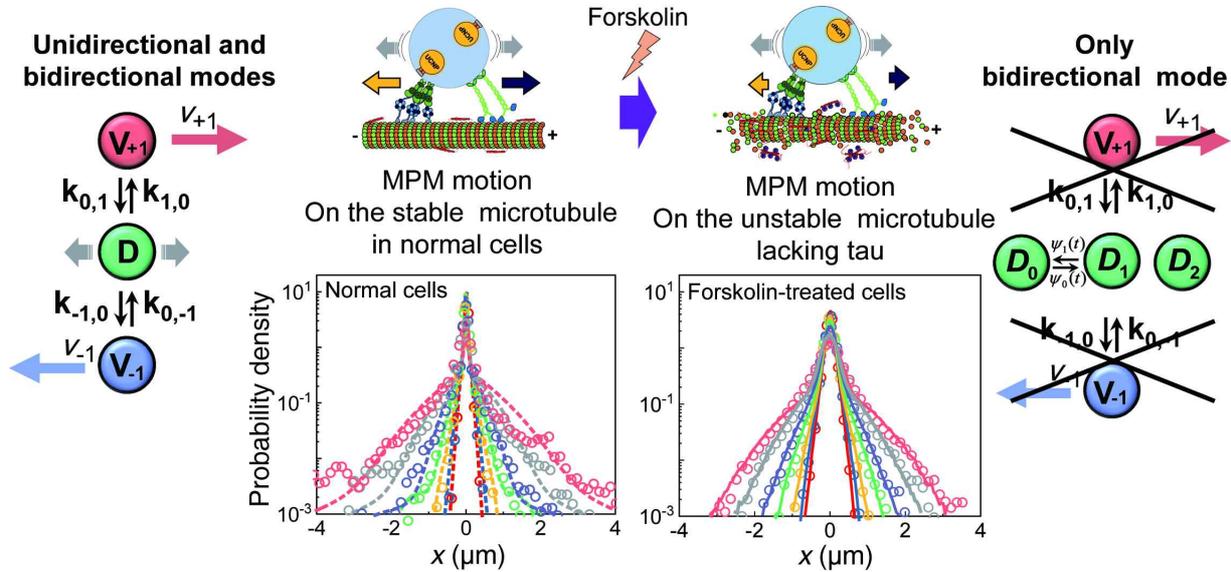
이강택 교수 연구팀은 살아 있는 세포 내에서 **장시간 이미징 및 추적이 가능한 업컨버팅 나노입자를 신경세포에 주입하고, 소포체와 함께 모터 단백질에 의해 이동되는 나노입자의 속도 변화를 분석함으로써 정상 세포에서의 움직임과 타우 단백질이 과인산화 된 세포에서의 움직임을 비교했다.**

이강택 교수팀은 과거 성재영 교수팀과의 공동연구를 통해 **신경세포 내 모터 단백질의 속도 변화에 대한 이론적 분석 모델을 개발한 바 있으나, 이번 연구에서는 타우 단백질을 과인산화시킴으로써 알츠하이머병과 모터 단백질의 속도 변화 사이의 상관관계를 규명하는 새로운 이론 모델을 개발하였다.**

소포체-모터 단백질 복합체의 변위 제공의 평균값이 정상세포에서는 수 초 내에 초확산 현상을 보이고, 위치 분포에서는 비-가우시안 꼬리*가 보였다.

반면, 타우 단백질의 과인산화가 유도된 세포에서는 이동거리 제공의 평균값에서 초확산 양상과 위치 분포에서의 비-가우시안 꼬리가 관찰되지 않았다. 이 실험 결과를 분석하여 **타우 단백질이 과인산화된 신경세포에서는 모터 단백질의 단방향성 움직임이 제한됨으로써 먼 거리를 빠르게 이동하는 모터 단백질의 수송 작용이 크게 감소함을 밝힐 수 있었다.**

* 비-가우시안 꼬리 : 가우시안 분포와 다르게 꼬리 부분에서 지수적으로 감소하지 않고 천천히 감소하는 분포



▲ 정상 신경세포와 타우단백질이 과인산화 된 신경세포에서 소포체-모터 단백질 복합체의 특징적인 수송역학 변화: 포스콜린(Forskolin) 약물 처리를 통해 타우단백질을 과인산화 시키면, 모터 단백질의 단방향성 움직임이 저해되어, 미세소관 방향으로 빠르고 먼 거리의 수송이 제한된다.

타우 단백질이 과인산화된 세포의 또 다른 특징으로 소포체-모터 단백질 복합체의 변위에 대한 확률분포가 정규분포에서 벗어났음을 의미하는 비-가우시안 인자가 관찰 시간 내에서 수 초 이후 일정한 값으로 유지되었다.

이 비-가우시안 인자의 시간에 따른 변화를 통해 연구팀은 소포체-모터 단백질 복합체의 미세소관상 확산계수* 요동의 시간상관함수 (time-correlation function)를 얻어내고, 이를 분석하여 소포체-모터 단백질 복합체의 운동성이 미세소관 마다 다르고 일부는 시간에 따라서도 요동치는 것을 확인하였다. (37%는 시간에 따라서도 요동치고 63%는 관찰 시간 내에서 확산계수 전환의 변동이 일어나지 않았다.)

결론적으로 연구팀은 타우단백질이 과인산화 된 신경세포에서는 소포체-모터 단백질 복합체의 미세소관상 단방향성 움직임이 제한되어 소포체 수송이 크게 느려지고 소포체 수송속도도 미세소관 마다 크게 달라지는 것을 확인하였는데, 이는 타우 단백질 과인산화로 인해 야기되는 신경퇴행성 질환들의 새로운 메카니즘을 제시하는 것이다.

* 확산계수 : 분자나 분자 복합체가 공간 상 확산되는 빠르기를 나타내는 물리량

이강택 교수는 "이번 연구를 통해 신경세포 내 타우 단백질의 과인산화에 의해 모터 단백질의 운동 양상과 속도 변화가 일어나는 정도를 정량화할 수 있었다"며 "향후 타우 단백질의 과인산화 정도와 알츠하이머의 발병 및 진행 정도, 그리고 치료제를 통한 정상 상태로의 회복까지 평가하는 중요한 지표로 사용될 수 있을 것으로 기대한다"고 밝혔다.

GIST 이강택 교수와 중앙대학교 성재영 교수가 지도하고 GIST 이은상 박사와 중앙대학교 박사과정 김동희 학생이 제1저자로 수행한 이번 연구는 한국연구재단의 중견연구사업과 리더연구자 지원사업의 지원을 받았으며, 미국화학회에서 최근 발간을 시작한 'Chemical & Biomedical Imaging' 저널에 2024년 4월 23일 온라인 게재되었다.

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Chemical & Biomedical Imaging
- 논문명 : Real-Time Tracking of Vesicles in Living Cells Reveals That Tau-Hyperphosphorylation Suppresses Unidirectional Transport by Motor Proteins
- 저자 정보 : 이은상 (공동 제1저자, GIST), 김동희 (공동 제1저자, 중앙대학교), 송요한 (공동 제1저자, GIST), 이강택 (공동 교신저자, GIST), 성재영 (공동 교신저자, 중앙대학교)