

단백질의 꽃단장

조진원 교수

연세대학교
생명시스템대학
시스템생물학과

학력

- 1977-1982 연세대학교 이학사
- 1982-1984 연세대학교 이학석사
- 1987-1993 University of California, Davis Ph.D.

경력

- 1993-1996 SUNY Stony Brook 포스트닥
- 1996-1998 연세대학교 이과대학 생물학과 조교수
- 1998-2004 연세대학교 이과대학 생물학과 부교수
- 2006 한국분자·세포생물학회 총무운영위원
- 2008-2009 한국분자·세포생물학회 학술상위원장
- 2010-2013 한국분자·세포생물학회 교육위원장
- 2014 한국분자·세포생물학회 부회장
- 2004-2008 연세대학교 이과대학 생물학과 교수
- 2008-현재 연세대학교 생명시스템대학 시스템생물학과 교수
- 2009-현재 연세대학교 대학원 융합오믹스 의생명과학과 교수
- 2012-현재 연세대학교 대학원 융합오믹스 의생명과학과 주임교수
- 2013-2017 사단법인 한국싱어송라이터협회 회장
- 2013-현재 24th International Symposium on Glycoconjugates 조직위원장
- 2015-현재 International Glycoconjugate Organization 차기회장
- 2016-현재 당수식화네트워크연구센터 센터장
- 2017-현재 사단법인 한국싱어송라이터협회 명예회장

수상실적

- 2007 과학기술부 연구개발사업 우수성과 50선
- 2007 연세학술상 자연과학부문
- 2011 한국분자·세포생물학회 학술상 생명과학상
- 2013 연세대학교 언더우드 특훈교수
- 2017 한국당과학회 김관수 학술상

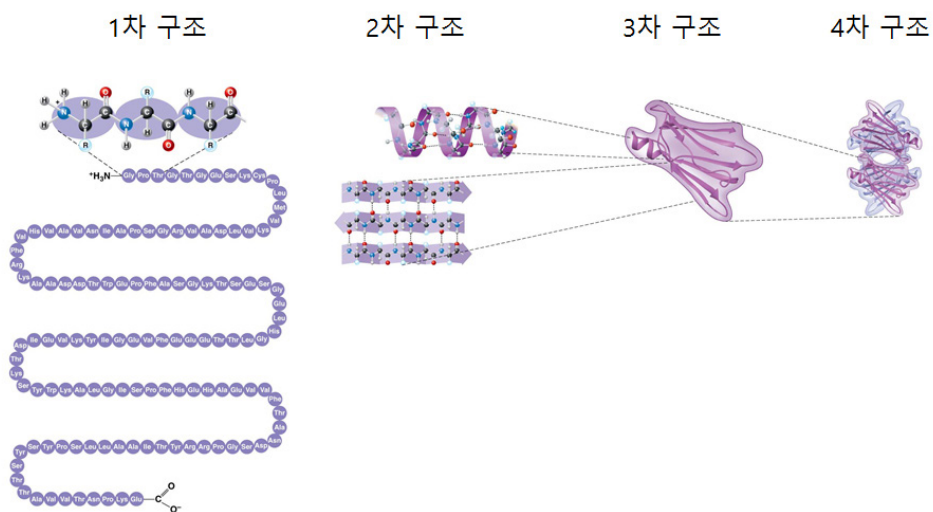
연구 분야

생명 현상(암)의 발생 및 전이, 생체 시계, 면역 체계 등에 있어서 O-GlcNAc 수식화 기능 연구

단백질의 꽃단장

1970년대와 80년대에 우리 생명과학계는 유전공학이라는 혁명적인 새로운 연구 기법을 창출하고 경험하게 되었다. 당시 미래학자들은 유전 공학 기법의 발달로 21세기에는 어마어마한 변화가 있을 것으로 예상하였고 특히 식량문제, 새로운 신약 개발 등으로 우리가 아직도 당면하고 있는 많은 문제들이 21세기를 맞이하게 될 때쯤 해결될 것이라고 예상하였다. 하지만 이러한 문제들을 해결하기 위한 노력이 아직 진행 중이며 연구 개발이 진행되면 될수록 불쑥 튀어 나온 새로운 사실들이 우리를 낙담시키기도 하고 신이 숨겨놓은 비밀을 찾은 기쁨으로 가슴을 뛰게 만들었다. 도대체 무엇이 당시 우리에게 희망을 주었고 또 어떤 이유 때문에 승전보보다는 패배의 쓰라림을 준 것일까? 도대체 생명과학에서 현재 우리가 해결해야 할 문제는 무엇일까? 오늘 강연에서는 단백질 자체도 중요하지만 단백질에 다른 물질이 붙어야(단백질 수식화) 기능을 제대로 수행하게 되는 단백질들에 대해 이야기하려 한다.

단백질을 영어로 protein(프로테인)이라고 한다. 이는 그리스어 “proteios”로부터 유래된 것인데 그 뜻은 “첫 번째 자리”라는 뜻이다. 즉, 매우 중요한 역할을 하고 있다는 것을 의미한다. 단백질은 대부분의 세포들의 건조 중량의 50% 이상을 차지할 정도로 세포에 가장 많이 존재하는 거대분자이고 세포가 수행하는 대부분의 일들을 담당하고 있다. 단백질이 하는 기능에 따라 단백질은 효소 단백질, 구조 단백질, 저장 단백질, 운반 단백질, 호르몬 단백질, 수용체 단백질, 운동 단백질 그리고 방어 단백질로 나눌 수 있다.

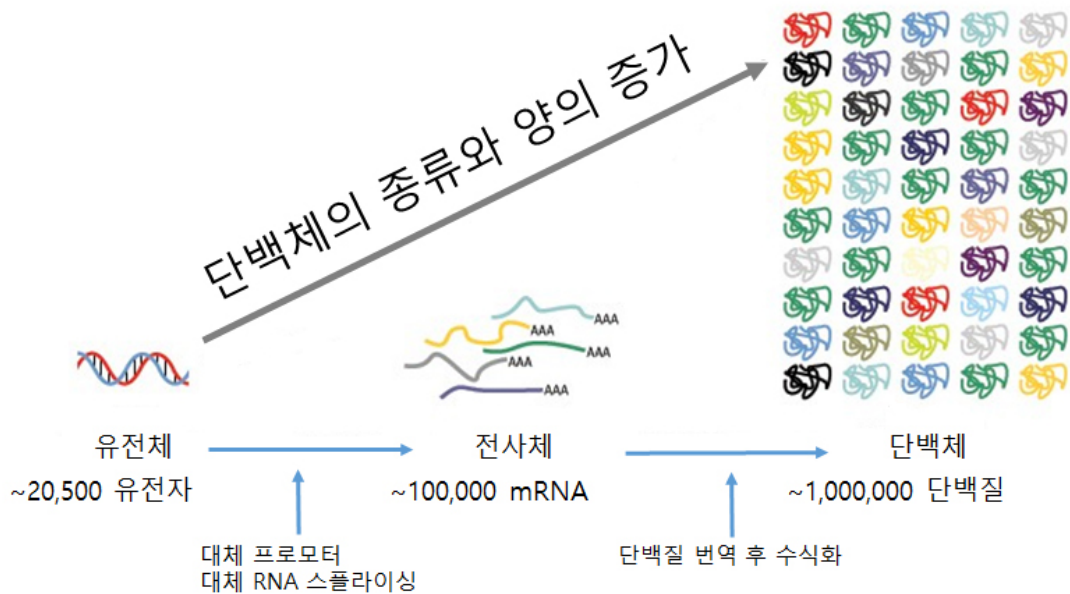


단백질은 20개의 아미노산 단위체들이 펩티드 결합을 통해 만들어지는데 이를 폴리펩티드라하고 이들이 접히거나 꼬여져서 어떤 특정한 3차 구조를 만들었을 때 단백질이라고 부른다. 단백질은 4 단계의

구조로 구성이 된다. 단백질의 1차 구조는 아미노산의 서열을 의미하고 2차구조는 폴리펩티드 골격에 존재하는 펩티드 결합끼리 반복적인 수소결합을 통해 알파 나선구조와 베타 병풍구조를 형성한다. 3차 구조는 2차 구조 패턴들이 모여서 만들어지는데 이때에는 아미노산 곁사슬끼리의 비공유결합을 통한 상호작용에 의해 구조를 형성하며 아미노산 시스테인의 설파드릴기(-SH)끼리 이황화물 다리라는 공유결합에 의해 그 구조가 보강되고 있다. 4차구조 단백질은 둘 이상의 3차구조 단백질들이 모여 1개의 기능적 고분자를 이룬 것을 말한다.

여기서 우리는 단백질이 구조를 잡는 과정에 주목해야 한다. 단백질의 구조를 결정하는데 있어 펩티드 결합과 이황화물 다리 결합은 공유결합이라 매우 강력하지만 나머지 결합은 결합에너지가 상대적으로 낮은 비공유결합이라는 점이다. 특히 세포 내 단백질은 마치 물속에 있는 것과 같아서 2차 또는 3차 구조를 형성하는데 기여하는 수소결합을 간섭하여 단백질의 구조를 약간씩 변경하게 된다.

인간의 유전자는 약 20,500개 정도로 알려져 있다. mRNA는 약 100,000개 정도이며 기능을 달리하는 단백질은 약 1,000,000개 정도로 예상하고 있다. 이 말은 하나의 유전자는 평균 5개 정도의 mRNA를 만드는 정보를 갖고 있고 또한 기능을 달리하는 단백질 약 50개 정도를 만드는 정보를 갖고 있다는 것을 의미한다.



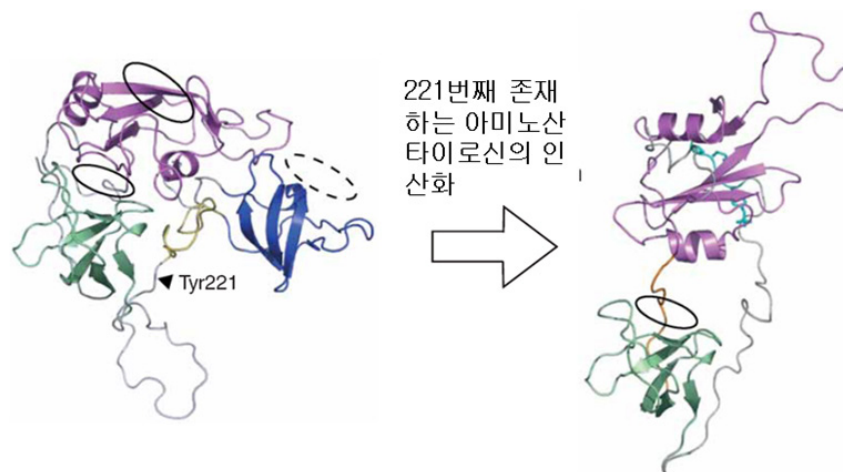
이번 강연에서는 단백질이 번역되는 도중이거나 번역된 이후에 일어나는 변형에 대해 이야기 할 것이다. 이러한 변형을 단백질 번역 후 수식화 (post-translational modification, PTM)이라고 하며 현재까지 약 100여 가지 정도가 알려져 있다. 이러한 변형은 유전체에 존재하는 유전 정보에 의해 일어나는 것이 아니라 주변의 환경에 따라 또는 특정 단백질의 존재 유무에 따라 발생하고 있다. 이러한 단백질 번역 후 수식화는 주로 단백질을 구성하는 특정 아미노산의 R-기에 일어나며 혹은 단백질의 N-말단

혹은 C-말단에 일어나기도 한다. 그리고 전구단백질(proprotein)의 어떤 특정 펩티드 결합이 잘라져서 기능을 갖는 단백질로 만들어지기도 한다.

대표적인 단백질 번역 후 수식화의 종류를 Swiss-Prot database에서 살펴보면 인산화가 가장 많이 발견되는 종류이고 아세틸화, N-연결 당화, 아마이드화, 수산화, 메틸화, O-연결 당화, 유비퀴틴화, 황화 등이 있다. 또 단백질의 N-말단과 C-말단 또는 아미노산 시스테인에 지질이 붙는 경우도 있는데 이는 세포 소기관의 막에 단백질을 붙게 한다.


센트럴 도그마에 따르면 유전자를 클로닝하고 발현 시키면 단백질이 만들어지게 된다. 초창기에는 단순하게 유전공학 기법으로 우리가 원하는 단백질 유전자를 클로닝만 하면 다 되는 것으로 알았으며 단백질이 만들어지면 기능을 수행 할 수 있을 것이라고 예상하였다. 하지만 이는 큰 오산이었음이 수많은 시행착오를 거치면서 학습되어 왔고 전사 후 수식화 과정과 단백질 번역 후 수식화 과정이 속속 밝혀지게 되었다.

단백질 번역 후 수식화를 가장 연구가 많이 되어 있는 인산화과정을 통해 들여다보기로 하자. 앞서 언급한 것처럼 단백질의 3차 구조는 결합에너지가 상대적으로 약한 여러 비공유결합들이 한꺼번에 작용하여 어느 정도 안정화된 구조를 갖추게 된다. 그런데 인산화가 아미노산 세린, 트레오닌 혹은 타이로신의 수산화 잔기에 일어나게 되면 그 단백질의 구조가 바뀌게 된다. 인산의 음전기가 단백질의 3차 구조 형성에 영향을 미쳤기 때문이다.



이처럼 하나의 단백질이지만 인산화의 유무에 따라 단백질의 구조가 바뀌게 되고 세포 내에서 서로 다른 역할을 담당하게 될 수 있는 것이다. 세포의 신호 전달과정은 주로 단백질의 인산화 과정인데 외부 신호에 의해 인산화가 신호전달 과정 중에 있는 단백질에 발생함으로 일하지 못했던 단백질에서 일하는 단백질로 바뀔 수 있다.

단백질을 인간에 비유해 보자. 이 세상에는 많은 인간들이 있지만 각자 하는 일이 정해져 있다. 학생



은 책가방을 메고 학교에 가고 군인은 군복을 입고 총을 들고 전장에 나간다. 따라서 인간이 각자의 제 역할을 충실히 수행하기 위해서는 주어진 역할에 따라 의관을 정제하고 필수적인 물품이 필요한 것처럼 단백질도 정확한 꽃단장을 해야 세포나 생명체 안에서 기능을 수행하게 되는 것이다. 물론 같은 단백질이지만 여러 가지 꽃단장을 통해 다양한 일을 세포에서 수행하게 되기도 한다. 본인의 경우 낮에는 노트북을 들고 양복을 입고 학교에 가서 강의와 연구를 수행하고 가끔 밤에는 청바지와 기타를 메고 공연을 하러 나가는데 이는 마치 낮에는 교수 밤에는 가수를 하는 것처럼 말이다.

오늘은 단백질에 일어나는 여러 꽃단장 가운데 주로 인산화와 당화에 대한 이야기를 들려줄 것이다.