

단백체가 뭐길래?

최근 사이언스 저널에 나온 내용 중 “인류가 아직 풀지 못한 과학적 수수께끼”가 25개가 있었는데, 이중 본 강의주제와 관련된 내용은 다음과 같다.

- ① 인간의 유전자 수가 예상보다 훨씬 적은 이유는.
- ② 개인의 건강은 유전자와 얼마나 관련이 있는가.
- ③ 인간 수명의 한계는.
- ④ 어떤 유전적 변화가 인간을 독특한 생명체로 만들었나.

이 문제를 풀기위하여 많은 생명과학자들이 고민하고 연구해 왔으나 쉽게 풀수 있는 문제는 아니지만, 본 캠프에서 배우는 여러 강의를 종합하면 일부 해답이 있을 것으로 기대된다. 특히 프로테오믹스는 위의 문제들을 푸는데 중요한 힌트를 줄 것으로 기대하며 본 강의의 내용을 다음과 같이 요약한다.

■ 생명체의 일꾼인 단백질

슬라이드 2(이하 SL2)에서 보듯이 사람이 태어나는 과정은 부모의 유전자를 받아 발생과정을 거쳐 생명체로 태어나는데, 한 생명체가 갖고 있는 전체 유전자를 게놈(SL3)이라고 하고, 이 숫자는 생물체마다 일정하다. 가령 사람은 생각보다 적은 26500개 정도이고 선충은 18700여개의 유전자를 갖고 있다.

SL4-5에서는 한 개체와 유전자간의 관계를 설명하고 있는데, 이것을 통해 한 생명체의 구성분을 체계적으로 이해할 수 있을 것이다.

특히 재미있는 것은 SL6에서 처럼, 애벌레나 올챙이들이 커서 성체가 되어도 게놈수는 변하지 않으나 게놈이 만드는 전체 단백질(프로테오믹스, 단백질)의 구조와 기능이 바뀌어 태어날 때와는 크게 다른 모습으로 살아가는데, 바로 생명체의 다양성과 이 안에서 어떻게 단백질이 작용하는가를 설명하는 좋은 사례이다.

인간게놈프로젝트가 1990년에 시작하여 완전히 끝난것은 2003년4월14일로 (SL7-8)이고, 게놈서열이 끝난 후 다음 과제가 단백질연구(프로테오믹스)임을 선언하는 사이언스(SL7)와 리더스다이제스트의 특집기사(SL9-10)등이 눈에 띈다. 전체적인 생명분자의 흐름은 유전자-RNA-단백질로 이어지지만 (SL11) 한 생명체가 살아가는데에는 매우 복잡한 단백질들간에 네트워크인 대사조절망에 의해 에너지가 만들어지고 신호전달이 이루어져야 건강하게 산다(SL12). 이중에서 어느 한 개의 단백질이라도 잘못되면 병이 생기게 된다. 그렇다면 단백질은 무엇인가(SL13)? 이것이 생성되는 기전은 유전자의 설계대로 (SL14) 이루어 지지만, 수없는 변형과정(이것을 post-translational modification: PTM이라고 함)을 거쳐 제대로 기능하는 단백질이 된다. 단백질은 생체내에서 다양한 대사물질과 결합하여 효소나 수송체등 고유의 기능을 발휘한다(SL14-15). 때로는 독버섯등 해로운 물질에 의해(SL17) RNA합성이 만들어 지지 않아 결국 단백질을 못 만들어 생명체가 죽는 경

우도 발생한다. 단백질은 생체내 활동하는 데 그 나름대로 철학(?)을 갖고있다(SL18-20). 이들을 잘 연구하려면 어떻게 할 것인가?

■ 단백질학의 기술과 질병연구의 활용

여러 학문적인 방법이 있는데, 특히 단백질을 global 하게 체계적으로 연구하는 기법을 단백질학이라고 하며 이는 기능유전체학의 중요한 분야이다(SL21-24).

프로테오믹스(proteome)은 게놈(Genome)의 상대어지만, 그보다는 <PROTEin expressed by a genOME>의 합성어로 ‘단백체’로 지칭된다(SL24). 이 말은 1995년에 이태리 Siena에서 열린 2-Dimensional Electrophoresis (2DE) meeting에서 처음으로 Marc Wilkins 에 의해서 사용되었다.

요즘엔 접미사 '-omics'를 각종 생명과학 연구분야에 붙여서 유전체기반의 학문임을 표방 하는게 유행이 되고 있다. 예를 들면, 대사체학(metabolomics), 전사체학(transcriptomics), 생리체학(physiomics), 화학유전체학(chemical genomics), 약물유전체학(pharmacogenomics), 세포체학(cellomics), 독성체학(toxicomics), 지질체학(lipidomics), 임상체학(clinomics), 형질체학(phenomics: 분자수준에서 형질-phenotype 의 변화를 유전형질에 비교하여 연구하는 학문) 등이다.

프로테오믹스는 이제 10년여 밖에 안된 기술로서 인간게놈프로젝트(Human Genome Project: HGP)의 완성으로 새로운 전기를 맞았다. 이제 HGP 후속으로 인간프로테오믹스프로젝트(Human Proteome Project: HPP)라는 새로운 패러다임의 연구과제를 창출하고, 게놈 다음의 생명공학 혁명의 주역을 담당할 것으로 예상된다.

프로테오믹스의 현재가 있기까지는 질량분석기술이 획기적으로 발전된것에 기인하는데, MALDI-TOF 원리와 NMR분석기술원리를 발견한 세명의 과학자들이 이 공로로 2002년도 노벨 화학상을 수상한 바 있다(SL25).

선천성 유전질환을 제외하고는 보통사람들의 질병의 대부분(98%)은 단백질의 고장으로 일어난다고 한다(SL26). 단백질학을 활용하면 다양한 연구는 물론 피한방울로도 특정질환을 관별하는 수준까지 갈 수 있게 된다(SL27-28). 실제 단백질학이 다른 유사분야와 다른 것은 실제로 질병의 현장에서 무엇이 일어나는 지를 파악하는 직접적인 기술(SL29)이라는 것이다. 단백질학에서 가장 잘 쓰이는 기술은 2차원 전기영동인데, 단백질이 수용액에 녹으면 전하를 띄게 되는 성질과 분자량의 차이가 남을 이용하는 기술(SL30-31)이다. 이를 이용하면 질병상태와 건강한 상태의 샘플을 분석하여 이것의 발현이 어떻게 변했는지 알수 있다(SL32). 어느 단백질이 변했는지 알게되는 보다 구체적인 방법은 구조를 분석하는 일인데, 단백질 가수분해효소인 트립신으로 자른 후 생긴 펩타이드들의 정보를 이미 잘 구축된 데이터베이스에 넣어(SL32-33) 이것이



무슨 단백질인지를 알아낸다. 대부분의 사람단백질이나 유전자지도가 완성된 생물체의 단백질은 DB화가 되어 쉽게 찾을 수 있으나 그렇지 못할 경우 일일이 서열결정을 해야 한다. 이것을 잘 하도록 분석하는 데 핵심기술이 질량분석기의 일종인 MALDI-TOF(SL35-43) 이다.

현재 단백질 연구를 통해 다양한 일들을 할 수 있고 그들의 상호 결합성까지도 연구하여 약물개발의 표적과 작용기전을 밝히게 되었다(SL44). 이러한 연구가 가능한 것은 최근 개발된 다양한 분석 장비인데 (SL45-50) 한국에서 가장 선도적인 연구소중의 하나인 연세프로테오믹스 연구센터에서 현재 잘 운영되고 있다.

단백질 연구를 통해 다양한 학문적인 성취를 이룰 수 있는데, 여기에는 간암(SL51), 선종의 노화연구(SL52-55), 비만(SL56), 동맥경화(SL57,58) 등을 들 수 있다.

효율적인 질병 연구를 위해서는 가장 중요한 것이 혈액분석인데, 이 혈액은 모든 질병의 대표적인 체액으로 질병의 진단, 치료 등에 가장 많이 쓰이는 임상 샘플이다. 세계인간프로테오믹스 기구에서는 이것의 중요성을 깨달아 전세계적으로 콘소시움을 구성하여 혈액내 단백질 지도를 만들기로 하였다. 연세프로테오믹스 연구센터는 한국인 혈액 단백질 지도 작성 주관 기관으로 세계적인 프로젝트와 함께 백용기 교수가 공동리더로 선정되어 추진중에 있으며(SL59-60), 세계인간프로테오믹스 기구의 운영에 사무총장으로 주도적인 역할도 하고 있다(SL61-66).

■ 한국의 선도적 역할

인간단백체 지도 사업(HPP)을 위해 세계 기구인 HUPO(www.hupo.org)가 2001년에 결성이 되었는데 한국은 사무총장직과 Web 운영을 수행하고 있고, 현재 600여명의 회원을 가진 한국인간프로테오믹스 기구(KHUPO)를 조직하여 HUPO 활동과 AOHUPO(아세아오세아니아 인간프로테오믹스 기구)의 창립에 활력을 넣은 것은 과학외교상 뜻 깊은 성과가 아닌가 싶다.

HGP가 '인간의 달 착륙' 쾌거에 비유된다면, HPP는 아마도 '달 자원의 활용'에 비유될 수 있을 만큼 선후가 분명하고, 공통목적이 긴밀하여, 두 프로젝트는 향후 Big Science의 전형적인 유형으로서 정책입안자, 과학자, 의학자 및 일반인에 이르기까지 모두를 한데 묶는 생명공학의 '성장엔진' 역할을 할 것으로 기대된다.

이러한 연구에 한국과 연세프로테오믹스 연구센터(YPRC)가 중추적인 역할을 하고 있으며, YPRC는 교육과 연구, 세계적인 리더쉽 면에서 명실상부한 국제 연구소이며 이를 통해 국위선양을 한층 도모하고 있다(SL67-70).

한국의 젊은 과학자들이 열심히 하여 훌륭한 업적으로 노벨상을 조국에 바치길 기원하며 강의를 마치고자 한다.

■ 참고 문헌

Jeong, P.Y., Yim, Y.H., Hong, E., Jung, M., Kim, H., Park, M., Lee, W., Kim, Y.H., Kim K., and Paik, Y-K (2005) Chemical structure and biological activity of the C. elegans dauer-inducing pheromone Nature, 433, 541-5.

Paik, Y-K., Editorial: Disease Proteomics in Korea. Proteomics. 2004 Nov;4(11):3297-98.

Bokyung Park, Seung-Hyun Oh, Je-Kyung Seong and Young-Ki Paik

A strain-specific alteration of proteomic expression in mouse liver fructose 1,6-bisphosphatase isoforms by alcohol (2005) Proteomics 4, No. 11, 3413-21.

Kwon, M.S., Cho, S.Y., and Paik, Y-K (2005)

A Protein Database in Encyclopedia of Genomics & Proteomics (in press)

Park JY, Seong JK, Paik YK.(2004)

Proteomic analysis of diet-induced hypercholesterolemic mice. Proteomics. 2004 Feb;4(2):514-23.

Paik YK.(2003)

A new horizon of proteomics in Korea. Proteomics. 3, 1-2

Choi BK, Cho YM, Bae SH, Zoubaulis CC, Paik YK.(2003)

Single-step perfusion chromatography with a throughput potential for enhanced peptide detection by matrix-assisted laser desorption/ ionization-mass spectrometry. Proteomics. Oct;3(10):1955-61.

Cho YM, Bae SH, Choi BK, Cho SY, Song CW, Yoo JK, Paik YK.(2003)

Differential expression of the liver proteome in senescence accelerated mice. Proteomics. Oct;3(10):1883-94.

Choi BK, Chitwood DJ, Paik YK.(2003)

Proteomic Changes during Disturbance of Cholesterol Metabolism by Azacoprostane Treatment in Caenorhabditis elegans. Mol Cell Proteomics. Oct;2(10):1086-95.

Cho SY, Park KS, Shim JE, Kwon MS, Joo KH, Lee WS, Chang J, Kim H, Chung HC, Kim HO, Paik YK.(2002)

An integrated proteome database for two-dimensional electrophoresis data analysis and laboratory information management system. Proteomics. Sep;2(9):1104-13.

Park KS, Kim H, Kim NG, Cho SY, Choi KH, Seong JK, Paik YK.(2002)

Proteomic analysis and molecular characterization of tissue ferritin light chain in hepatocellular carcinoma. Hepatology. Jun;35(6):1459-66.

Park KS, Cho SY, Kim H, Paik YK.(2002)

Proteomic alterations of the variants of human aldehyde dehydrogenase isozymes correlate with hepatocellular carcinoma.

Int J Cancer. Jan 10;97(2):261-5.