

충남대학교 분석과학기술대학원 (GRAST) 세포생물학 및 대사성질병 연구실

연구실 개요

지구상의 모든 생물에서 일어나는 생명현상을 유지하기 위해서는 생명의 최소단위인 세포가 사용할 수 있는 에너지를 만들어 내는 것이 필수적이다. 세포가 사용할 수 있는 대표적인 에너지원은 ATP 라고 불리는 물질로 이를 만들어 내고 소비하는 과정을 에너지대사라고 한다. 본 연구실에서는 이러한 에너지대사가 주로 이루어지는 세포 내 소기관인 미토콘드리아에서 일어나는 역동적인 생명현상(에너지대사, 물질대사)을 실시간으로 분석하기 위한 새로운 기술을 개발하고 이러한 기술들을 이용하여 미토콘드리아에서 이루어지는 다양한 생명현상을 탐구하고 있다. 그 첫 번째로 미토콘드리아에서 일어나는 열발생을 실시간으로 추적할 수 있는 기술을 개발하고 미토콘드리아의 열발생양과 세포 손상 그리고 노화과정 간의 상관관계를 연구하고 있다. 또한, 이러한 열발생의 조절이 미토콘드리아의 지방산 대사과정에 미치는 영향을 조사함으로써 현대의 사회문제로까지 대두되고 있는 비만을 부작용없이 막을 수 있는 방법을 연구하고 있다. 그리고, 이러한 에너지대사조절을 통해 난치성 질병에 대한 치료용 줄기세포의 대사를 제어하여 그 치료효능을 극대화시키는 연구를 수행하고 있다. 더 나아가 위와 같은 미토콘드리아의 대사장애로 인해 발생하는 미토콘드리아 손상에 의해 알츠하이머, 노인성 치매등의 퇴행성 질병에 미치는 영향에 대해서 연구를 수행 중이다. 본 연구실에서는 위와 같은 연구를 통하여 미토콘드리아에서 일어나는 에너지대사 혹은 물질대사의 변화를 일으키는 원인, 작동기전, 파급효과 등을 밝힘으로서 현대사회가 겪고 있는 여러 가지 대사성질병(비만, 당뇨, 퇴행성 뇌질환, 노인성 치매 등)의 진단 및 치료에 기여하고자 한다.

연구 내용

1) 미토콘드리아에서의 활성산소 조절

미토콘드리아는 당, 아미노산, 지방산 등의 다양한 영양소의 분해하여 생기는 NADH 등을 이용하여 미토콘드리아 inner membrane에 수소이온 농도차를 만들어 ATP synthase가

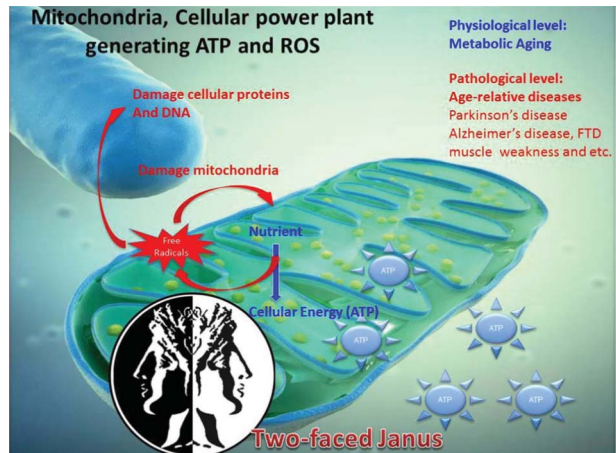
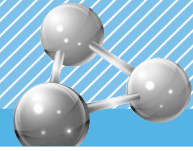


그림 1. 미토콘드리아의 ATP 생산과 활성산소의 발생

ATP를 만들 수 있도록 한다. 이 과정에서 그림 1에서 보여지듯이 활성산소가 부산물로서 만들어지게 된다. 미토콘드리아에서 만들어지는 활성산소(reactive oxygen, ROS)는 정상적인 상황에서는 여러가지 생명현상을 조절하는 매개체로서의 역할을 수행하지만 에너지 과잉 또는 미토콘드리아의 전자전달계 문제 등으로 인해 필요이상의 과량이 생산될 경우 미토콘드리아와 세포에 손상을 일으킨다. 이러한 미토콘드리아 혹은 세포 손상은 노화를 촉진시키거나 노인성 치매, 당뇨 등의 노화관련 질병



의 발병의 요인으로 주목 받고 있다. 따라서 본 연구실에서는 미토콘드리아의 활성산소 생산을 제어할 수 있는 기술을 개발하고 이를 통해 노화의 진행이나 노화관련 질병의 치료 혹은 예방에 응용할 수 있는 가능성을 연구하고 있다.

2) 미토콘드리아의 Quality Control 기전.

미토콘드리아는 세포 에너지인 ATP를 생산할 뿐만 아니라 세포자살기전(apoptosis), innate immunity 등의 중요한 생명 현상을 조절하는 핵심적인 기능을 수행하고 있기 때문에 그 기능이 제대로 보전 유지되지 않으면 여러가지 심각한 문제를 일으킬 수 있다. 따라서 세포는 미토콘드리아의 기능을 정상적으로 유지하기 위하여 두 단계의 Quality control system을 가지고 있다. 그림 2에서 보여주듯이 경미한 1차적인 스트레스가 주어지면 손상을 입은 미토콘드리아는 손상을 입지 않은 주변의 건강한 미토콘드리아와 결합(fusion)하여 손상을 희석시켜 문제가 일어날 수 있는 손상레벨 아래로 유지할 수 있도록 한다. 하지만 추가적인 2차 스트레스가 강하게 주어지면 손상된 미토콘드리아부위가 fission을 통하여 분리된 후 자가포식체 (autophagosome)에 의해 분리되어 lysosome에 의해 제거되는 과정을 거치게 된다. 본 연구실에서는 이러한 mitochondria의 quality control과정을 조절하는 신호전달 및 분자생물학적 기전연구를 수행하고 있다.

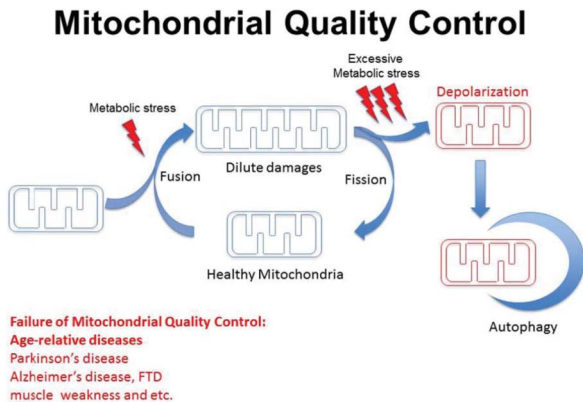


그림 2. Mitochondria의 Quality Control system

3) 비만, 지방간 등의 질병과 연관된 세포내 지방구 축적 연구

지방구(lipid droplet)는 세포에서 남은 에너지를 중성지방(triglyceride)형태로 저장하는 세포내 소기관이다. 그림 3에서 보여주듯이 이곳에 저장된 중성지방을 이용하기 위해서는 lipase에 의해 중성지방으로부터 지방산(fatty acid)이 분리되고 미토콘드리아 혹은 peroxisome으로 전달되어 β -oxidation이 일어나야 한다. 이러한 각각의 과정은 매우 정교하게 조절되고 있지만 물리적으로 떨어져 있는 미토콘드리아와 지방구가 서로 정보를 주고 받으며 전체과정을 조절하는 지에 대한 우리의 이해는 많이 부족한 실정이다. 본 연구실에서는 지방구에서 일어나는 lipase에 의한 지방산 유리과정과 미토콘드리아 지방산 대사과정이 어떻게 서로 신호를 주고 받으며 전체적인 조율을 하는지에 대한 연구를 통하여 지방축적과 관련된 비만, 지방간, 당뇨병 등의 문제를 해결 할 수 있는 새로운 가능성을 모색하고 있다.

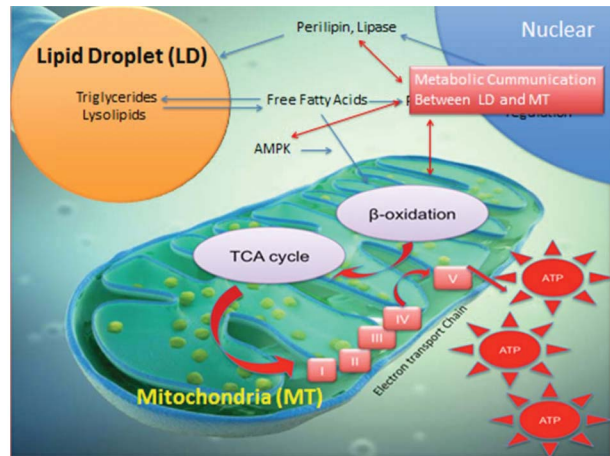


그림 3. 지방구와 미토콘드리아의 지방대사 조절 모식도

대표논문

1. Lee JY, Nagano Y, Taylor JP, Lim KL, Yao TP. 2010. Disease-causing mutations in parkin impair mitochondrial ubiquitination, aggregation, and HDAC6-dependent mitophagy. *J Cell Biol.* 189(4):671-9. (Highlighted “In

This Issue” section in J Cell Biol. 189 (4): 614.)

- Lee JY, Koga H, Kawaguchi Y, Tang W, Wong E, Gao YS, Pandey UB, Kaushik S, Tresse E, Lu J, Taylor JP, Cuervo AM, Yao TP. 2010. HDAC6 controls autophagosome maturation essential for ubiquitin-selective quality-control autophagy. EMBO J. 29(5):969-80 (Highlighted in Editor’s Choice in Science 2010. 327(5966):625).
- Lee JY, Yao TP. 2010. Quality control autophagy: A joint effort of ubiquitin, protein deacetylase and actin cytoskeleton. Autophagy. 6(4) 555-557.
- Lee JY, Moon HJ, Lee WK, Chun HJ, Han CW, Jeon YW, Lim Y, Kim YH, Yao TP, Lee KH, Jun TY, Rha HK, Kang JK. 2006. Merlin facilitates ubiquitination and degradation of transactivation-responsive RNA-binding protein. Oncogene 25: 1143-52
- Lee JY, Kim H, Ryu CH, Kim JY, Choi BH, Lim Y, Huh PW, Kim YH, Lee KH, Jun TY, Rha HK, Kang JK, Choi CR. 2004. Merlin, a tumor suppressor, interacts with transactivation-responsive RNA-binding protein and inhibits its oncogenic activity. J Biol Chem 279: 30265-73



연구책임자



이주용

1995	서울대학교 동물자원과학과 학사
1997	서울대학교 동물자원과학과 석사
1997-2002	목암생명공학연구소 선임연구원
2005	가톨릭대학교 의과대학 의과학협동과정 박사
2005-2011	Duke University 박사후연수과정
2012-현재	충남대학교 분석과학기술대학원 교수

연구진구성

• 담당교수	이주용
• Post-Doc	박송이
• 박사과정	최수진
• 연구원	백다솜, 박지선
• 학사과정 연구생	이세인