

Proteomics 기술 암진단 첫 활용

이화여대 이공주 교수, 암 전이억제 단백질 기능·조절기전 규명

프로테오믹스 기술을 이용해 국내에서 암 전이 억제와 관련된 단백질의 기능 및 조절 메커니즘을 밝혀냈다.

암 치료가 주로 암세포를 제거하거나 파괴하는 대신 세포가 퍼져나가는 것을 막아 치료 부작용을 최소화하는 억제약물 개발에 새로운 전기를 마련한 것이다.

이화여대 『세포신호전달연구센터』 이공주 교수(분자생명과학부 제약학과)는 프로테오믹스 기술 확보를 통해 암 전이를 억제하는 성질을 갖고 있는 것으로 알려진 전이 억제 단백질인 Nm23이 인체에서 생성되는 활성산소들에 의해 조절된다는 사실을 규명했다.

특히, 프로테오믹스 기술을 이용해 암과 암 전이에 관련되는 단백질을 50여종 발굴했으며, 기능 및 작용 기작 연구를 기존의 방법에 비해 10배 이상 빠른 속도로 분석할 수 있게 돼 질병 치료제 개발이 가속화될 것으로 전망된다.

이공주 교수의 연구결과는 세계적인 과학저널인 “Biochemistry”지에 발표됐으며, 현재 “Cancer Research”에 투고중이다. 또 벤처기업인 안지오랩과 관련기술을 특허 출원중이다.

프로테오믹스 기술은 생명과학의 패러다임을 바꿀 수 있는 기술로 단백질의 대량검색에 이용되고 있으나 현재의 프로테오믹스 기술은 감도를 낮추고, 단백질 변형을 확인할 수 있는 새로운 기술이 요구되고 있다.

생명공학 연구에서는 최근 인간게놈 프로젝트가 완성돼 3만여개의 인간유전자 염기서열이 밝혀졌고, 질병과의 상관성이 큰 세포신호전달 관련 단백질은 25% 정도에 해당되는 것으로 추정되고 있다. 단백질의 구조와 기능 및 관련 세포신호전달 체계에 대한 이해는 질병진단, 치료제 및 조절물질 등 새로운 약물개발에 매우 중요한 것으로 나타나고 있다.

특히, 항암제 중 암 전이억제제는 부작용이 적게 악성종양으로 변화를 방지해 장점이 큰 암 치료제로 암의 전이에 관련하는 단백질을 대량으로 찾아내고, 단백질의 기능 및 조절기전을 밝히는 것은 암 치료제 개발에 매우 필요한 것으로 지적되고 있다.

단백질의 대량 탐색 및 구조/기능의 규명을 하기 위해서는 분석할 수 있는 high throughput 기술이 요구되는데 최근 개발된 2차 전기영동 기술과 MALDI-TOF MS(matrix assisted laser desorption /ionization time of flight mass spectrometry) 등 질량분석기를 조합한 proteomics 기술이 대두되고 있다.

Proteomics 기술은 질량분석기의 발전에 따라 매우 빨리 발전하고 있으나 아직 femtomol (10^{-15} mol)을 측정할 수 있는 감도의 증가, 10 ppm 이하의 mass accuracy의 증가, 정량성의 증가, 효율적인 자동화기술등을 개선하기 위한 노력이 세계적으로 현재 진행되고 있다.

그러나 Proteomics 기술을 사용go 다양한 질병의 표적을 발견하기 위한 대량 탐색이 현재 세계적인 제약 회사와 더불어 많은 연구기관에서 매우 활발히 진행되고 있음에도 불구하고 중요한 target들은 치료제 개발로 연결하기 위해서는 많은 data가 public domain에는 발표되지 않고 있는 상태이다.

따라서 Proteomics 기술을 이용해 국내에서도 치료제 개발에 유용한 질병의 target을 찾아내 기능과 조절기전을 밝힘으로써 target validation이 진행되고, 신약 개발에 응용하는 것이 21세기 생명과학의 국가경쟁력을 확보하는 데에 매우 중요한 것으로 평가되고 있다.

이공주 교수는 연구에서 암전이 억제 단백질로 알려진 Nm23가 생체에서 여러 신호전달에 의해 생성되는 활성산소종(Reactive oxygen species, ROS)에 의해 cystein 그룹의 crosslinking이 일어나고, crosslinking에

의해 효소활성이 없어지고, hexameric 한 단백질이 dimeric 하게 된다는 것을 밝혔다.

ROS에 의해 crosslinking되는 단백질의 위치를 찾기 위해 MALDI-TOF MS를 사용했으며, 아미노산 109번 cysteine이 서로 crosslinking을 일으키는 것이 확인됐다. 동시에 자체적으로 환원되어 회복되는 것으로 밝혀졌다.

생체에서 작용하는 Nm23의 활성이 ROS에 의해 조절된다는 것과 작용부위를 밝히게 된 것이다.

연구결과는 ROS의 작용이 oligomeric한 구조를 변화시켜 활성부위를 조절하는 새로운 작용기전을 규명한 결과였고, 동시에 Nm23는 세포 밖으로 분비되고 분비된 Nm23는 세포 밖에서 암 전이에 매우 중요한 역할을 하는 metalloproteinase(MMP) 효소를 저해해 암세포의 전이 및 혈관형성을 막는 결과를 저해함으로써 암전이를 억제함을 규명했다.

연구결과는 Nm23가 암전이 억제제로써 사용할 수 있는 기본적인 계기가 된 것으로 평가되고 있다.

이와 관련 암 전이와 암의 혈관형성에 관여하는 단백질을 찾기 위하여 암세포에서 세포 밖으로 분비되는 단백질군, 혈관 형성시 차별되는 단백질을 proteomics를 이용해 대량 검색함으로써 현재 50여 단백질을 확보하고 있다.

단백질들이 암전이에서의 기능 및 작용기전 연구가 새로운 proteomics 기술 개발과 동시에 진행되고 있으며, 결과는 암전이 억제제의 target 단백질들로 약물개발에 중요한 결과가 될 것으로 예상된다.

암 전이에 관여하는 단백질군의 발견 및 이 작용 및 조절기능을 밝힘으로써 암치료제의 target으로 사용해 새로운 약물이 개발되고, 새로이 개발된 proteomics 기술들은 다양한 질병 치료제 개발에 사용할 수 있으며, 국내 연구자에게 제공해 국내 생명과학 기술발전을 통한 신약 개발에 크게 기여할 것으로 예상된다.

특히, 생명과학 분야에서 단백질의 구조 및 기능분석에 proteomics 기술이 사용됨에 따라 현재 생명과학에 대한 투자효율이 10배 이상 증가하고, 생명과학분야에서 국가적 경쟁력을 확보하며, 생명과학 산업의 발전에 크게 기여할 것으로 예상된다.

< Chemical Daily News 2001/ 11/ 12 >