

2019.08.22.(목) 조간부터 보도하여 주시기 바랍니다.

(온라인 2019.08.21.(수) 오전 9시 이후 보도 가능)

홍보 담당	홍보협력팀 이샘물 (053-980-8232)	자료 문의	신경·혈관 단위체 연구그룹 임현호 책임연구원 (053-980-8330, hhlim@kbri.re.kr)
-------	-----------------------------	-------	--

간질 유발 세포막 단백질 작동원리 규명

- 한국뇌연구원 임현호 박사팀, '미국과학원회보(PNAS)' 발표
- 세포막 단백질의 새로운 구조 발견, 이온교환 수송원리 밝혀

- 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서판길)은 임현호 책임연구원팀이 간질과 근육이상 등을 일으키는 세포막 단백질의 새로운 3차원 구조와 작동원리를 밝혀냈다고 21일 밝혔다.
 - 연구결과는 국제 학술지 '미국국립과학원회보(PNAS)' 8월호에 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.
 - * 논문명 : Mutation of external glutamate residue reveals a new intermediate transport state and anion binding site in a CLC Cl⁻/H⁺ antiporter
 - * 저자 정보 : Kunwoong Park(제1저자), Byoung-Cheol Lee, and Hyun-Ho Lim(교신저자)
- 신경세포는 세포막에서 염소이온(Cl⁻)과 수소이온(H⁺)을 교환하여 전기적 신호전달과 신호전달물질 분비 등의 생리현상을 조절한다. 만일 이 과정에 관여하는 **CLC 수송체** 단백질에 문제가 생기면 근육 이상, 간질, 청각 및 시각 소실 등이 일어날 수 있다.
- 임현호 박사 연구팀은 단일 CLC 수송체 단백질에서 이온교환에 핵심적인 역할을 하는 외곽 글루탐산 잔기의 새로운 구조를 규명하는 데 세계 최초로 성공했다.

○ 연구팀은 외곽 글루탐산 잔기를 변화시킨 돌연변이 CLC 단백질을 제작하고, 9가지 다른 조건에서 이들의 입체구조를 규명했다. 또한 수송체 내에서 염소이온(Cl⁻)이 결합하는 새로운 부위를 찾아냈다. 이를 통해 **단일 CLC 단백질이 이온교환과정에서 4개의 구조적 다양성을 가질 수 있다는 것을 세계 최초로 규명했다.**

- CLC 단백질의 구조를 처음으로 규명하여 2003년 노벨화학상을 수상한 미국 록펠러 대학의 매किन 박사도 이 단백질이 3개 이상의 구조적 다양성을 가질 수 있다고 예측하였으나, 현재까지 같은 생물종에서 2종류 이하의 구조만 보고되어 왔다.
- 본 연구는 구조 결정이 어려운 세포막 단백질에서 새로운 구조와 기능을 규명하고, 이를 통한 물질 수송원리를 밝혔다는 데 의의가 있다. 또한 향후 세포막 단백질에 기반한 여러 기능을 제어하여 다양한 생리현상과 질병을 조절하는 기술 개발로 이어질 것으로 기대된다.
- 임현호 박사는 “연구원에서 구조와 기능을 통합한 시스템적 연구를 당장 결과가 나오지 않아도 장기적으로 지원해준 덕분에 좋은 결과를 얻을 수 있었다”며, “앞으로 뇌의 생리학적 기능을 유지하는데 중요한 세포막 단백질 연구를 계속해 나가겠다”고 말했다.

- [붙임] 1. 연구의 주요 내용
 2. 연구내용 그림 설명
 3. 연구자 이력사항. 끝.

1. 연구의 주요 내용

□ 논문명, 저자정보

논문명	Mutation of external glutamate residue reveals a new intermediate transport state and anion binding site in a CLC Cl ⁻ /H ⁺ antiporter
저널명	PNAS (미국 국립과학원 회보)
저자정보	Kunwoong Park, Byoung-Cheol Lee, and Hyun-Ho Lim

□ 논문의 주요 내용

1. 연구 배경

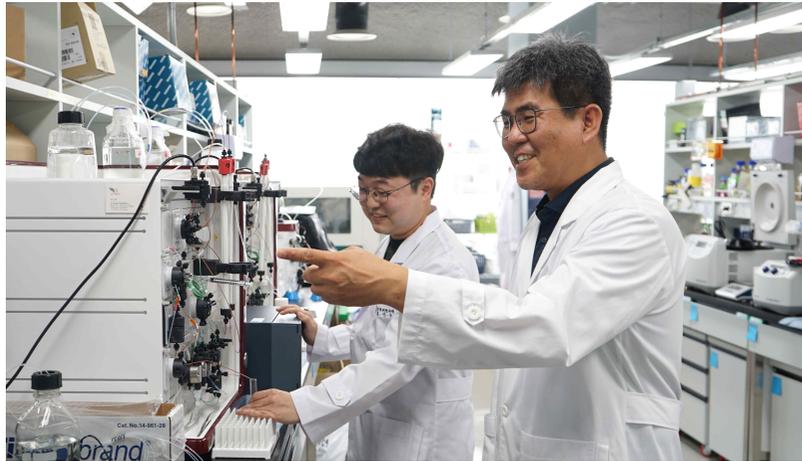
- 세포막 및 세포소기관에서 염소이온과 수소이온의 교환수송은 사람 등 동물의 신경세포의 전기적 흥분도 조절 및 신경전달 물질의 분비, 근육세포의 수축과 이완, 식물의 질소고정, 장내세균의 강산 저항성, 단세포 생물의 불소 저항성 등 광범위한 생명체의 다양한 생리현상에서 중요한 기능을 담당하고 있음
- 이러한 세포막에서 염소이온과 수소이온을 교환수송은 세포막 단백질인 CLC 교환수송체에 의해 매개되고 있으며, 이들 CLC 단백질의 기능적 이상은 사람의 경우 간질, 백질이영양증, 청각 및 시각 소실, 근육 강직증 등 다양한 질병을 야기한다고 알려져 있음
- CLC 교환수송체는 두 개의 염소 이온과 하나의 수소 이온을 반대방향으로 수송하는데, 미국 록펠러 대학의 매किन 그룹에서는 여러 종(species)에서 발견된 CLC 단백질 아형(homologue)이 이온을 수송할 때 생기는 구조 변화의 비교를 통해 핵심적인 글루탐산 아미노산 잔기(외곽 글루탐산, the external glutamate)가 갖는 적어도 3가지 형태의 구조적 다양성이 염소/수소 이온의 교환 수송비를 결정할 수 있음을 제안하였음. 하지만, 현재까지 단일 CLC 단백질에서 핵심적인 외곽 글루탐산 잔기의 갖는 구조적 다양성은 2개 이상 보고된 바가 없음

2. 연구 내용

- 한국뇌연구원 임현호 박사 그룹은 과연 단일 CLC 교환수송체의 핵심적인 외곽 글루탐산 잔기가 3개 이상의 구조적 다양성을 갖는지를 규명하기 위해, 외곽 글루탐산 잔기를 변화시킨 돌연변이 단백질을 제작하고, 다양한 이온농도 조건에서 이들 돌연 변이체의 입체 구조를 x-선 결정학 기술을 이용하여 규명하고, 이들 CLC 돌연변이체의 이온 수송 기능, 이온결합력 등을 전기 생리학, 열역학적 방법을 통해 측정해 내었음
- 세포막단백질의 구조 결정을 위해서는, 막단백질의 고순도 정제, 세포막을 대체하여 막단백질을 안정화 시켜 줄 수 있는 적절한 계면활성제의 사용, 정제된 막단백질간의 안정적인 결정화 등 여러 기술적인 어려움이 존재함. 임현호 박사 그룹은 9개의 서로 다른 조건에서 외곽 글루탐산 돌연변이 CLC 수송체의 분자 구조를 2.7~3.3Å(옴스트롬, 1Å=10⁻¹⁰m)의 해상도로 규명하였음

3. 연구 성과 및 기대효과

- 원자 수준의 구조 결정을 통해 단일 CLC 교환수송체의 외곽 글루탐산 잔기가 기존에 제안된 3가지 구조적인 변화와 더불어 기존에 실험적으로 보고되지 않은 새로운 구조적 변화를 가질 수 있음을 최초로 증명해 내었음. 또한 염소이온이 결합하는 새로운 부위를 찾아내어, CLC 교환수송체의 이온교환 수송과정을 보다 세밀하게 제안할 수 있었음
- 이 연구를 통해 세포막에 존재하는 단백질의 구조 및 그 움직임 규명할 수 있는 기술을 확보하였으며, 향후 이온통로, 수송체, 수송체 등 다양한 세포막 단백질의 구조-기능 연구에 활용 할 수 있게 되었음. 향후 세포막 단백질 구조에 기반한 기능 제어로 다양한 생리적 현상을 조절하는데 중요한 기초적인 원천 기술을 확보하였다고 할 수 있음

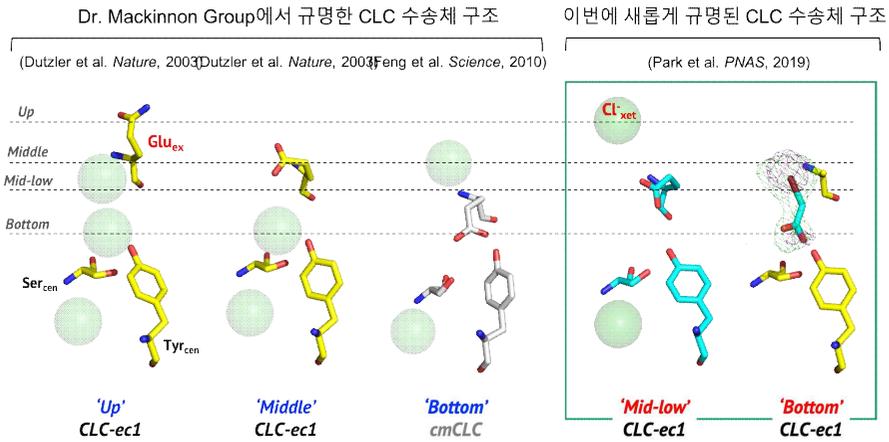


[사진1] 한국뇌연구원 임현호 책임연구원과 박건웅 연구원이 FPLC를 이용해 세포막단백질 CLC-ec1이 정제되는 모습을 관찰하고 있다.



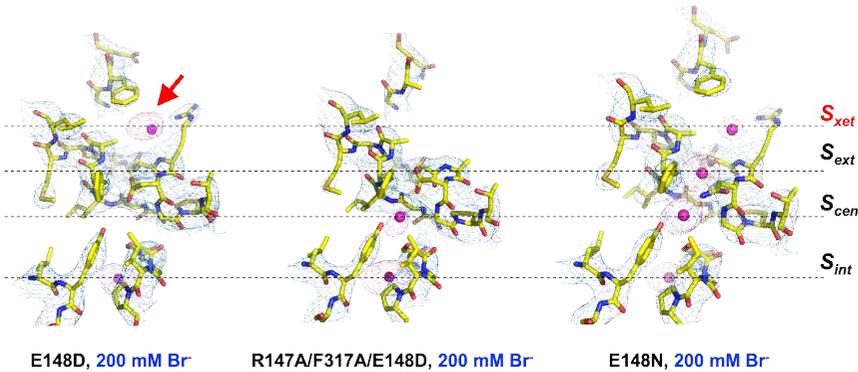
[사진2] 한국뇌연구원 임현호 책임연구원과 박건웅 연구원이 미세등온적정열량계를 이용해 염소이온과 CLC수송체 간의 결합에너지 측정값을 확인하고 있다.

2. 연구내용 그림 설명



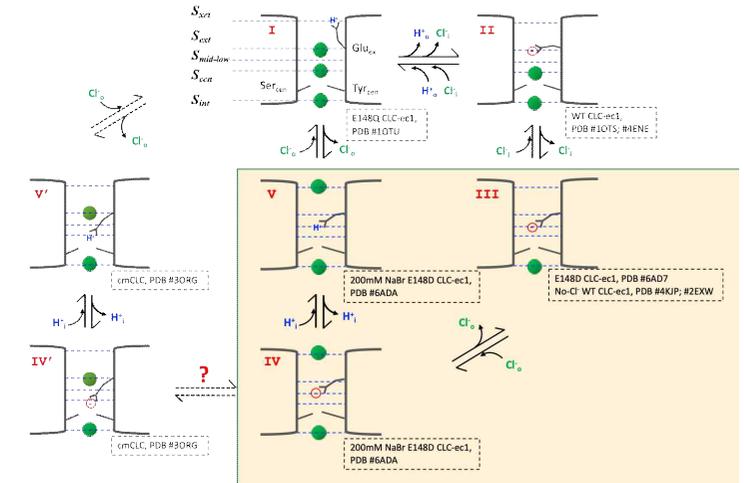
[그림1] 염소이온과 수소이온의 교환수송 과정에서 CLC 수송체가 갖는 구조적 다양성

이번에 새롭게 밝힌 CLC 수송체 내부 염소 이온의 결합부위 (S_{xet})



[그림2] CLC 수송체 내부 염소이온의 결합부위

본 연구를 통해 보다 정교하게 제안된 CLC 수송체의 이온교환수송 메커니즘 (박스 안이 새롭게 규명된 부분)



[그림3] 한국뇌연구원이 새롭게 규명한 CLC 수송체의 이온 교환수송 메커니즘

3. 연구자(임현호 책임연구원) 이력사항

1. 인적사항

- 이 름 : 임현호
- 소 속 : 한국뇌연구원 신경혈관단위체 연구그룹
- 전 화 : 053-980-8330
- E - mail : hhlhm@kbri.re.kr

2. 학력 및 경력사항

- 2013.9 ~ 현재 한국뇌연구원 책임연구원
- 2016.2 ~ 현재 대구경북과학기술원 뇌인지과학과 겸임교수
- 2007.4 ~ 2013.8 미국 브랜다이스 대학
/ 하워드 휴즈 의학연구소, Post-doc
- 2005.2 ~ 2007.3 광주과학기술원 분산네트워크연구센터, Post-Doc
- 2005.2 광주과학기술원 생명과학과 박사 (분자신경생물학)
- 1999.2 광주과학기술원 생명과학과 석사 (신경생화학)
- 1995.8 서울대학교 농생물학과 학사

3. 전문 연구분야

- (보유 기술) 이온통로 전기생리학, 세포막단백질 구조생물학, 세포막 단백질 특이적 단클론 항체 제작
- (주요 연구 분야)
 - 신경세포-교세포-혈관세포 간 상호작용을 매개하는 세포막 단백질(이온통로, 수송체, 수용체)의 생리학적 기능 및 분자 구조 규명
 - 세포막 단백질의 기능조절 기술 개발