

## 세포 소기관 간 소통을 조절하는 단백질 발견

- 한국뇌연구원 문지영 박사팀, '미국국립과학원회보(PNAS)' 발표  
 - MAM 형성의 핵심인자 발견으로 신경퇴행성질환 연구에 응용 기대

- 한국뇌연구원(KBRI, 원장 서판길)은 한국뇌연구원 문지영 박사팀, 서울대학교, 포스텍이 참여한 공동 연구팀이 **세포 내 신호전달의 허브인 MAM\*** 형성에 관여하는 단백질을 발견했다고 2일 밝혔다.
  - ※ MAM(mitochondria associated membrane) : 미토콘드리아와 소포체를 연결하는 막
- 연구결과는 세계적 과학저널인 '미국국립과학원회보(PNAS)' 5월 호에 게재되었으며, 논문명과 저자는 다음과 같다.
  - \* 논문명 : Contact-ID, a new tool for profiling organelle contact site, reveals regulatory proteins of mitochondrial-associated membrane formation.
  - \* 저자 : 곽철환<sup>1</sup>, 신상희<sup>1</sup>, 박종석<sup>1</sup> (제1저자<sup>1</sup>), 정민교, Truong Thi My Nhung, 강명균, 이채현, 권태혁, 박상기\*, 문지영\*, 김종서\*, 이현우\*(교신저자\*)
- 세포 내에는 다양한 세포 소기관들이 존재하면서 제각기 역할을 수행하고, 막으로 된 접촉부위를 통해 서로 소통한다. 특히 미토콘드리아\*와 소포체\*를 연결하는 MAM에 위치한 단백질들은 세포 내 지질대사, 자가포식 등 핵심 기능을 조절한다.
  - ※ 미토콘드리아(mitochondria) : 세포 내 에너지를 ATP 형태로 공급하는 세포소기관
  - ※ 소포체(endoplasmic reticulum, ER) : 단백질을 만들어서 세포 곳곳에 전달하는 세포소기관
- 떨어져 있던 미토콘드리아와 소포체가 만나면 MAM이 형성되면서 칼슘의 이동통로가 되는데, 이 때 미토콘드리아로 칼슘이 과도하게 들어가면 미토콘드리아의 기능이 저하되면서 질환이 발생하

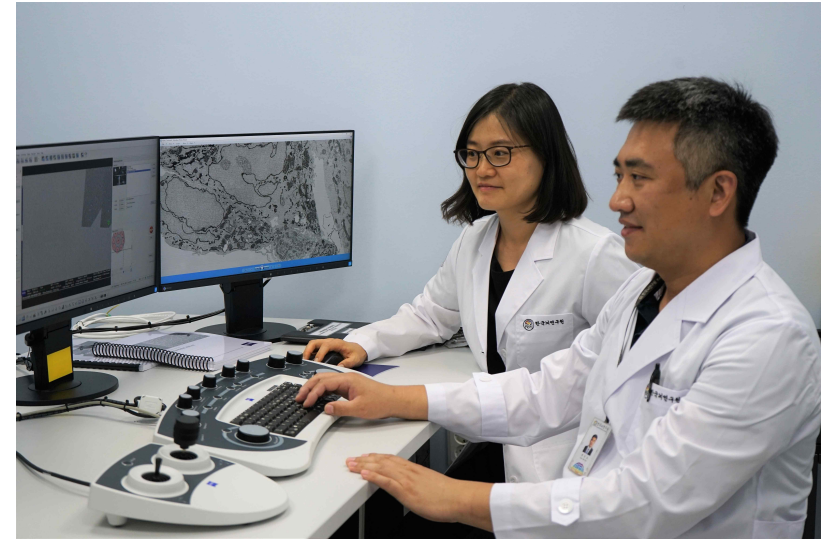
게 된다. 최근에 MAM은 세포 내 신호전달이 오가는 허브로 주목받고 있으며, 실제로 많은 신경퇴행성질환 환자들의 유전자 변성이 해당 부위에서 발견된 바 있다.

- 연구팀은 MAM에 위치한 단백질을 표지하고 분석하는 새로운 기법(Contact-ID)을 고안하고, 이를 통해 살아있는 인간 세포에서 MAM을 구성하는 115개의 단백질을 발견하였다.
  - 이전까지는 MAM의 단백질 구조를 분석하기 위해 주로 원심분리법을 이용했는데, 분리과정 중 노이즈가 생기고 효율이 떨어지던 한계를 이번에 보완한 것이다.
- 또한, 한국뇌연구원이 지난해 도입한 “대면적 3차원 전자현미경”을 이용해 세포내 MAM 부위를 3차원으로 관찰한 결과, **FKBP8 단백질이 미토콘드리아와 소포체의 연결구조(MAM)를 변화시키면서 칼슘 수송에 필수적으로 기능한다는** 사실을 밝혀냈다.
- 이번 연구는 **신경퇴행성질환의 공통적인 원인으로 알려진 미토콘드리아의 칼슘 증가현상을 조절할 수 있는 단백질을 발견**했다는 데 의의가 있으며, 향후 알츠하이머병, 파킨슨병 등의 치료제 개발에 새로운 표적으로 활용할 수 있을 것으로 기대된다.
- 이번 연구에 공동 교신저자로 참여한 한국뇌연구원 문지영 박사와 공동저자로 참여한 정민교 박사는 “**세포소기관 사이의 네트워크가 제대로 이루어지지 않으면 질환이 발생하는데, 이에 관여하는 MAM 단백질을 보다 정확하게 동정해낸 것**”이라며,
  - “동정된 단백질 중에서도 FKBP8의 기능에 대한 협동 연구를 진행하였으며, 앞으로 **미토콘드리아의 손상을 지연하거나 막을 수 있는 핵심 인자로서의 기능을 후속 연구할 예정**”이라고 밝혔다.

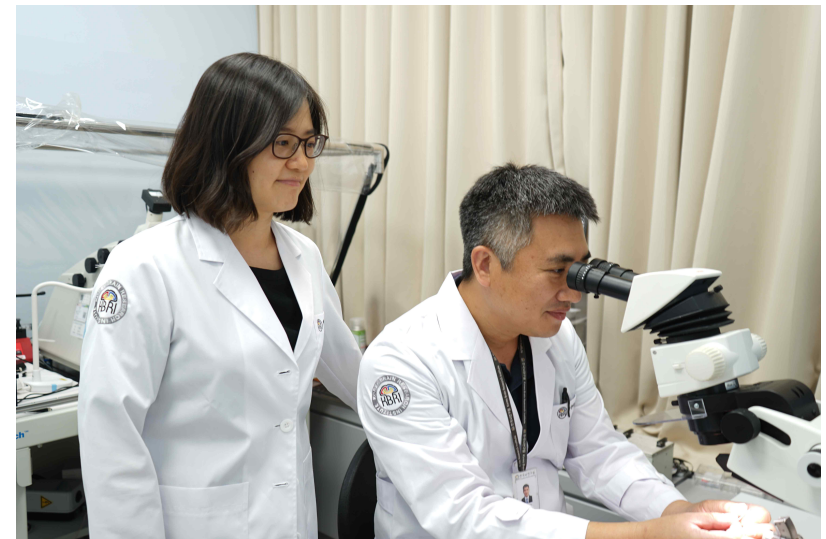
□ 본 연구는 과학기술정보통신부가 지원하는 한국뇌연구원 기관고유 사업(20-BR-01-09), 한국연구재단(NRF-2019R1A2C3008463), 세포소 기관 네트워크 연구센터(NRF-2017R1A5A1015366), 기초과학연구원 (IBS-R008-D1)의 도움으로 수행되었다.

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

#### (붙임) 사진자료



[사진1] (좌측부터) 문지영 책임연구원, 정민교 연구원이 자동연속절편 주사전자현미경으로 세포의 MAM 부위를 관찰하고 있다.



[사진2] (좌측부터) 문지영 책임연구원, 정민교 연구원이 세포의 연속절편을 제작하고 있다.

# 1. 연구의 주요 내용

## □ 논문명, 저자정보

논문명	<b>Contact-ID, a new tool for profiling organelle contact site, reveals regulatory proteins of mitochondrial-associated membrane formation.</b>
저널명	<i>Proceedings of the National Academy of Sciences</i>
저자정보	Chulhwan Kwak, Sanghee Shin, Jong-Seok Park, Minkyong Jung, Truong Thi My Nhung, Myeong-Gyun Kang, Chaiheon Lee, Tae-Hyuk Kwon, Sang Ki Park, Ji Young Mun, Jong-Seo Kim, and Hyun-Woo Rhee

## □ 논문의 주요 내용

### 1. 연구 배경

- 세포 소기관들이 막 접촉 부위를 통해 서로 소통한다는 연구결과가 많아지면서, 미토콘드리아 막과 소포체의 접촉부위 (Mitochondria associated membrane (MAM))에 대한 연구가 활발해지고 있음.
- 특히 세포 내 에너지 대사, 지질 대사 및 칼슘 신호 전달, 특히 자가 포식 등의 핵심 기능이 소포체 - 미토콘드리아 접촉 부위에서 조절되는 것으로 밝혀지고 있음.
- 그러나 이 핵심부위의 기능을 연구하기 위한 기술이 제한적이었기 때문에 MAM 관련 단백질에 관한 연구는 시작단계에 있음.
- 살아있는 세포에서 MAM 단백질을 분석하기 위해 주로 쓰는 방법은 원심분리법이었음. 그러나 이는 효율이 떨어지고 원심분리 과정 중 noise가 문제되었기 때문에, 서울대학교 화학과 이현우 교수팀은 소포체와 미토콘드리아의 접촉 부위에 위치하면 tagging됨으로써, 해당 단백질만 분석할 수 있는 contactID 기법을 개발하였음. 이 기법에 사용된 2개의 split-BiolD 효소는 반경 10-20 nm 미만의 단백질만을 특이적으로 표지하여 분석할 수 있게 하여 MAM 단백질 표지에 효과적이었음.

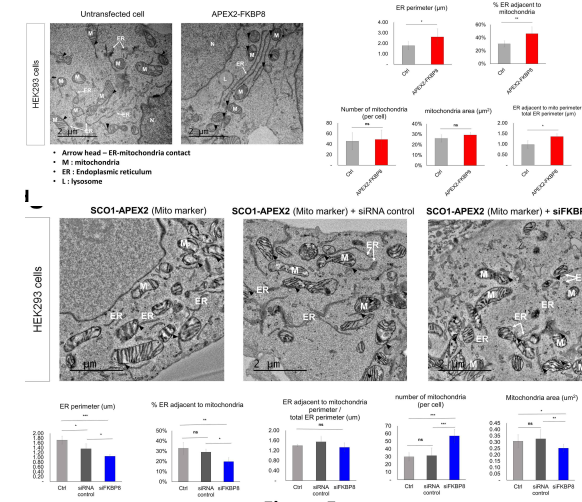
### 2. 연구 내용

- 이 논문에서는 ContactID 방법으로 살아있는 세포에서 115 개의 MAM 단백질을 동정하였고, 그 중 FKBP8의 기능을 집중 연구하였음.
- 미토콘드리아 단백질 FKBP8은 한국뇌연구원 신경회로 연구그룹 문지영 박사 연구팀, 서울대학교 IBS 김중서 교수 연구팀, 포항공대 생명과학과 박상기 교수 연구팀이 협력하여 프로테오믹스 기법과 다양한 현미경기법들을 활용하여 해당 단백질이 OMM 단백질로서, MAM의 형성, 칼슘수송에 필수적인 기능을 함을 밝혀냄.
- 한국뇌연구원은 자동연속촬영용 대면적 3차원 전자 현미경을 2019년 신규 도입하여 신경세포와 교세포 전체에 존재하는 소포체와 미토콘드리아의 접촉면(MAM) 부위의 3차원 구조 변화를 연구할 수 있는 환경을 구축하였으며, 연구팀은 이를 활용하여 FKBP8 단백질이 MAM의 형성에 핵심역할을 하는 단백질임을 밝힐 수 있었음.

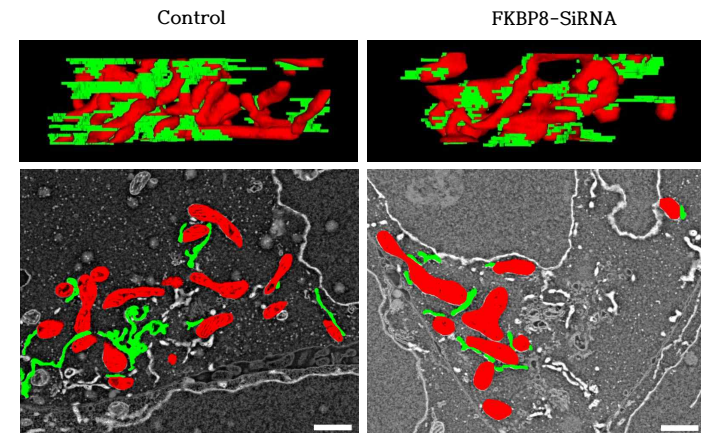
### 3. 연구 성과 및 기대효과

- 뉴런은 대사 및 신호 분자를 교환하는 수단으로서 미토콘드리아-소포체 접촉 막에 많은 부분 의존. 유전성 신경 퇴행성 장애 환자의 유전자 변성이 이 지역에서 많이 발견됨.
- 따라서 이 연구의 후속 연구로 미토콘드리아와 소포체 접촉 막의 구성성분인 해당 단백질이 뉴런세포의 구조 및 기능에 어떤 역할을 하는지를 다룰 예정.
- 또한, 근 위축성 측삭 경화증, 치매, 유전성 경련성 마비 및 탈수초 질환과 같은 뇌질환에서도 이 접촉 부위 관련 단백질의 역할이 연구될 것임.

# 2. 연구내용 그림 설명



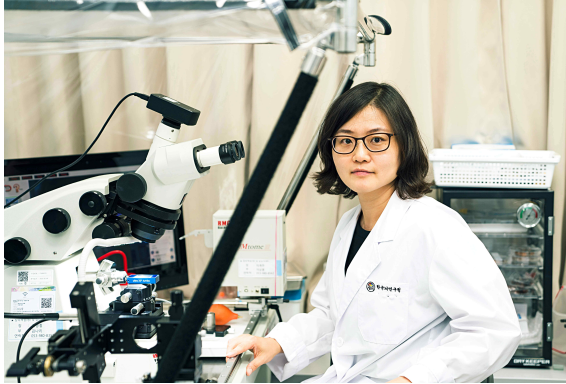
[그림1] FKBP8 유무에 의한 미토콘드리아-소포체 연결 (MAM) 구조의 변화



[그림2] 미토콘드리아-소포체 연결 (MAM)의 3차원 구조 변화

### 3. 연구자(문지영 책임연구원, 교신저자) 이력사항

#### 1. 인적사항



- 이 름 : 문 지 영
- 소 속 : 한국뇌연구원 신경회로연구그룹
- 전 화 : 053-980-8470
- E - mail : jymun@kbri.re.kr

#### 2. 학력 및 경력사항

- 2020 ~ 현재 한국뇌연구원 신경회로연구그룹, 책임연구원
- 2018 ~ 2019 한국뇌연구원 초미세신경구조 연구실 랩헤드
- 2014 ~ 2017 을지대학교 임상병리학과 조교수
- 2009 ~ 2014 미국 메사추세츠주립대학교 의과대학 박사후연구원
- 2009 고려의대 생명과학대학 박사

#### 3. 전문 연구분야

- 탈수초 면역 뇌질환, 미토콘드리아 뇌질환에서 미토콘드리아 품질조절과 이동에 관한 기전연구
- Cryo-TEM, 3차원 전자현미경, 광학-전자 연계형 현미경 기반 세포소기관 네트워크 연구