

Glycomics References

한 남 수

충북대학교 식품공학과

지난해 3월 Science지는 Glycomics의 등장을 소개하는 특집을 실으면서, 그동안 과학자들에게서 소외되었던 탄수화물에 대한 연구가 “이북 언니들보다 늦게 연회장에 도착한 신데렐라”와 같이 핵산과 단백질(마치 이북 언니들에 견주면서)에 이어 늦게서야 과학의 장에 나타났다고 소개하고 있다. 본 소식지인 생물산업에서도 탄수화물과학 또는 당생물학 관련 글들을 소개한 적이 있으나 최근 몇 년 동안 많은 연구방법의 발전과 탄수화물 신의약·식품소재 개발 등의 변화가 있어 최근의 탄수화물과학의 내용을 이해하기 위해 기본이 되는 관련 자료를 정리하여 보았다.

1. 탄수화물 관련 이용 및 연구기록

다음은 인류와 함께 발전되어 온 탄수화물 이용 및 지식 축적과정을 고대부터 최근까지 연대기로 정리한 것이다.

기원전10000년	뉴기니에서 원시적 사탕수수 재배 기록.
기원전6000년	여러 문명에서 면화로써의 셀룰로스 이용.
기원전4000년	이집트에서 파리루스 접착제로 녹말이용.
기원전3000년	인도에서 면으로 만든 섬유와 실 생산.
기원전1000년	이집트에서 설탕이용 (식품, 약품)
100년	중국에서 종이 기록용으로 이용.
975년	아라비아인이 전분을 타액(침)으로 혼합하여 상처에 바름.
1600년	유럽에서 제당공업 발전 (sucrose).
1792년	설탕과 다른 당(fructose)이 꿀에서 분리됨.
1800년	미국에서 녹말의 주된 원료로 감자가 재배됨.
1802년	설탕과 다른 당분(glucose)이 포도로부터 분리됨.
1808년	Malus가 편광광도계를 발명하여 탄수화물이 광학활성이 있음을 밝힘.
1811년	전분을 산분해하여 단맛의 당결정을 얻음.
1820년	셀룰로스를 역시 산분해하여 단맛의 당결정을 얻음.

1838	Dumas에 의해 포도, 전분, 셀룰로스로부터 얻은 당이 포도당(glucose)과 동일 물질임이 밝혀짐.
1858	Glucose의 실험식이 $C_6H_{12}O_6$ 임이 판명.
1891	Emil Fischer가 glucose, mannose, fructose, arabinose의 구조를 밝힘.
1902	Emil Fischer 탄수화물 연구 공적으로 노벨상 수상.
1920-1930	W. Norman Haworth가 이끄는 영국의 연구 그룹이 탄수화물 고리구조가 육각형의 피라노스 임을 증명.
1988년	Raymond Dwek이 당생물학(Glycobiology) 명칭 처음 사용.
1990년대	다수 제약회사 탄수화물 신의약품 개발하였으나 임상시험에서 다수 탈락.
1999년	두 종류의 탄수화물 감기약 사용 승인 받음.

2. 탄수화물 관련 문헌

탄수화물에 대한 인류의 지식은 인쇄된 문헌의 형태로 축적되고 전수되어 왔다. 다음은 탄수화물 연구의 발전에 기여한 업적들을 논문, 저널, 단행본, 시리즈 등의 매체별로 분류하고 대표적인 것들을 정리하였다.

논문과 저널

19세기 Emil Fischer는 탄수화물관련 논문을 독일의 학술저널인 *Justus Liebigs Annalen Chemie*에 실었다. 20세기 들어 오며 탄수화물 연구가 활발해지면서 영국에서는 *The Journal of Chemical Society*를, 미국에서는 *The Journal of American Chemical Society*와 *The Journal of Biological Chemistry*를 창간하였다. 1964년에는 탄수화물 연구를 대표하는 국제학술지인 *Carbohydrate Research*가 생겨났고, 1981년 *Carbohydrate Polymers*가 창간되어 식품, 섬유, 제지, 접착제, 약품에 사용되는, 산업적으로 광범위한 용도의 다당류 연구가 활발하여졌

다. 이후 1982년에는 탄수화물의 유기적, 물리적 측면의 연구에 전념한 *Journal of Carbohydrate Chemistry*가 출판을 시작하였으며 잇따라 *Carbohydrate Letters*가 출간되면서 빠른 논문의 출판이 가능해 졌다. 최근에는 많은 탄수화물 관련 저널이 출판되고 있는데 대표적인 것이 *Starch/Stärke*(독일), *Glycobiology*(영국), 그리고 *Applied Glycoscience*(일본) 등이 있다.

단행본

탄수화물(Carbohydrate) 제목으로 발간된 단행본으로는 1948년 Pigman과 Goepf이 저술한 500쪽 분량의 *Carbohydrate Chemistry*가 있는데 Pigman에 의해 1957년에 900쪽 분량으로 2권이 재출판되었다. Pigman은 Horton과 함께 1972년 *Carbohydrates* I. II. III. 세권을 다시 출판하였으며 1980년 IV권을 추가하여 2000쪽 분량의 책을 집대성하였다. 출판 초기부터 시리즈 저술이 활발하였는데, 그 대표적인 것으로 1945년에 출판을 시작한 *Advances in Carbohydrate Chemistry*이 있는데 (1969년 *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*로 개칭) 아직도 매년 권수를 더해가고 있다. 이외에도 1962년부터 시작한 *Methods in Carbohydrate Chemistry* 시리즈가 있는데 미국 Purdue대학교의 Roy Whistler에 의해 편집되었고 주로 탄수화물의 정제, 분석, 합성관련 실험법을 다루고 있다. 다음은 지금까지 출간된 시리즈의 토픽과 연도, 편집자를 정리한 것이다.

- Vol. I - *Analysis and Preparation of Sugars*, 1962, R. L. Whistler and M. L. Wolfson editors
 Vol. II - *Reactions of Carbohydrates*, 1963, Whistler and Wolfson
 Vol. III - *Cellulose*, 1963, Whistler
 Vol. IV - *Starch*, 1964, Whistler
 Vol. V - *General Polysaccharides*, 1965, Whistler
 Vol. VI - *General Carbohydrate Methods*, 1972, Whistler and J. N. BeMiller
 Vol. VII - *General Methods, Glycosaminoglycans, and Glycoproteins*, 1976, Whistler and BeMiller
 Vol. VIII - *General Methods*, 1980, Whistler and BeMiller
 Vol. IX - *General Methods*, 1995, Whistler and BeMiller

20세기에 출판된 기타 탄수화물 관련 단행본은 다음과 같은 것들이 있다.

- A Comprehensive Survey of Starch Chemistry*, R. P. Walton (1928).
Polarimetry, Saccharimetry, and the Sugars, U.S. Dept. of Commerce C440, F.J. Bates, ed.(1942).
Chemistry and Industry of Starch, R. W. Kerr(1944).
Chemistry and Industry of Starch, R. W. Kerr, 2nd ed.(1950).

생물산업

- Polysaccharide Chemistry*, R. L. Whistler(1953).
Recent Advances in the Chemistry of Cellulose and Starch, J. Honeyman(1959).
Industrial Gums, Polysaccharides, and Their Derivatives, 1st ed. R. L. Whistler and J. N. BeMiller 1st ed.(1959); 2nd ed. (1973); 3rd ed.(1993)
Starch Chemistry and Technology, 1st ed. R. L. Whistler and E. F. Paschall, ed(1965)
Starch and Its Derivatives, 4th ed. J. A. Radley, ed(1968).
The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry, four volumes, W. Pigman and D. Horton, ed(1972-1980).
Sugar Chemistry, R. S. Shellenberger and G. G. Birch(1975).
Biochemistry of Carbohydrates(MTP International Review of Science, Vol. 5) W. J. Whelan, ed.(1975).
Extracellular Microbial Polysaccharides(ACS Symposium Series 45) P.A. Sandford and A. Laskin(1977).
Microbial Polysaccharides and Polysaccharases, R. C. Berkeley, G. W. Gooday, and D. C. Ellwood, eds.(1979).
Cell Surface Carbohydrate Chemistry, R. E. Harmon, ed.(1978).
Advanced Sugar Chemistry, R. S. Shellenberger(1982).
Biology of Carbohydrates, Vol. 1, V. Ginsburg and P. Robbins, eds.(1981); Vol 2(1984).
Starch Chemistry and Technology, 2nd edn. Whistler, BeMiller, and Paschall, eds.(1984).
The Polysaccharides, vol. 1, G. O. Aspinall, ed.(1982); Vol. 2 (1983); Vol. 3(1985).
Sugar: A User's Guide to Sucrose, N. L. Pennington and C. W. Baker(1990).
Carbohydrates as Organic Raw Materials, F. W. Lichtenthaler, ed.(1990).
Biotechnology of Amylodextrin Oligosaccharides(ACS Symposium Series 458) R. B. Friedman, ed.(1991).
Developments in Carbohydrate Chemistry, R. J. Alexander and H. F. Zobel, eds.(1992).
Carbohydrates in Industrial Synthesis, M. A. Clarke, ed.(1992).
Starch Chemistry and Technology, 3rd edn. Whistler and BeMiller, eds.(1997)
Carbohydrate Chemistry for Food Scientist, BeMiller(1997)
Essential of Carbohydrate Chemistry, J. F. Robyt(1997)

최근들어 당생물학(Glycobiology)과 관련하여 소개된 서적을 따로 모았다.

- *Glycoscience-Status and Perspectives*, H.-J. Gabius, and S. Gabius(Eds), 1997, Chapman & Hall.
- *Techniques in Glycobiology*, R. R. Townsend, and A. T.

- Hotchkiss, Jr(Eds), 1997, Dekker.
- *A Laboratory Guide to Glycoconjugate Analysis*, P. Jackson, and J. T. Gallagher, 1997, Verlag.
 - *Protein Glycosylation*, R. M. Bill, L. Revers, and L. B. H. Wilson, 1998, *Kluwers Academic Publishers*
 - *Essentials of Glycobiology*, A. Varki, R. Cummings, J. Eskó, H. Freeze. G. Hart, and J. Marth(Eds), 1999, *Cold Spring Harbor Laboratory Press*.
 - *Molecular and Cellular Glycobiology*, M. Fukuda, and O. Hindsgaul(Eds) 2000, *Oxford University Press*.

3. 탄수화물과학 관련 인터넷 자료

인터넷을 통한 탄수화물 관련 정보의 교환이 활발한 이유는 탄수화물 구조의 복잡성과 인터넷의 입체구조 이미지 기능으로 인해서이다. 화합물의 삼차구조를 보여주는 프로그램의 개발과 함께 탄수화물 구조, 명명법, 단백질과의 상호작용 등의 교육과 연구에 인터넷은 유용하게 사용될 수 있다. 다음은 대표적인 탄수화물 관련 인터넷 사이트를 분류한 것이다.

탄수화물의 구조와 명명법

- **탄수화물 기초 정보** - 탄수화물에 대한 기본적인 소개가 웹상에 있는데 대표적인 것으로 뉴질랜드의 Industrial Research Ltd사에서 제작한 사이트의 carbohydrate chemistry(<http://www.irl.cri.nz/carbo/carbo%20story.htm>) 섹션이 있다. 탄수화물의 명명법, 분류, 구조에 대한 좀더 자세한 소개로는 Indiana University 의대의 생화학강좌 사이트(<http://web.indstate.edu/thcme/mwking/carbohydrates.html>)가 있는데 당단백질(glycoprotein)과 글리코겐 대사 등에 대한 자세하고 광범위한 토픽을 다루고 있다. 그래픽 효과를 주고자 캔사스 대학 화학과(<http://courses.chem.ukans.edu:80/Fall99/622Fall99/chapter%2016/sld001.htm>)와 Akron대학(<http://uill.chemistry.uakron.edu/genobc/Chapter17.html>)에서는 기본적인 탄수화물 관련 정보를 슬라이드로 제공하고 있다. 모든 당구조를 제공하지는 않고 일반화학 입문 수준이다.

- **탄수화물 명명법** - 일반적인 화합물의 유기화학적 명명법 이외에 복잡한 탄수화물의 구조를 체계적으로 명명하기 위하여 International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)에서는 가이드라인(<http://www.chem.qmw.ac.uk/iupac/2carb/noGreek/index.html>)을 자세히 명시하고 있으니 참고 바란다.

- **탄수화물 구조** - 화합물의 삼차원 구조를 입체적으로 또는 애니메이션으로 보여주는 인터넷의 기능은 탄수화물 구조를

교육하는데 큰 기여를 하였다. 그 중 처음 소개하는 사이트는 New York University의 Library of 3-D Molecular Structures (<http://www.nyu.edu/pages/mathmol/library>) 사이트인데 이곳에서는 구슬과 막대기모텔로 당의 구조를 입체적으로 보여준다. 영국의 생화학자 Jon Maber는 단당류 브라우저(<http://www.jonmaber.demon.co.uk/monosaccharide>) 사이트를 구축하였는데 이름을 클릭하면 45개의 서로 다른 단당류의 입체구조를 보여준다. 그러나 무엇보다도 Chime 플러그인(<http://www.mdlchime.com/chime>)을 브라우저에 설치하면 더욱 편리하게 입체구조를 볼 수 있는데, 이를 이용한 사이트로서 Sugar Molecules for Biochemistry(<http://www.bio.cmu.edu/courses/03231/BBlocks/Sugars.html>)가 있고 단당류와 이당류 구조를 제시하여 이용자가 마음대로 회전 및 구조 변경, 연결 작업 등을 할 수 있도록 하였다. 일단 Chime 프로그램을 이용할 수 있으면 C4 Molecular Library(<http://c4.cabrillo.cc.ca.us/projects/library>)에서 MonoView와 DuoView프로그램이 당구조를 비교하는데 유용하게 사용될 수 있다. 그 외에도 광학이성체의 구조를 효과적으로 보여주는 프로그램으로 Mol4D (<http://www.cmbi.kun.nl/wetche/organic/index.html>)가 있는데 Fischer구조를 Haworth 구조로 전환하는 애니메이션 기능이 있고, 옥스포드 대학의 Molecule of the Month(<http://www.chem.ox.ac.uk/mom>) 사이트에는 셀로바이오스, 맥아당, 유당, 설탕 등의 입체구조를 제공하고 있다. 물론 화합물의 구조연구에 광범위하게 쓰이는 RasMol 프로그램도 효과적으로 교육과 연구에 이용될 수 있다.

단백질-탄수화물 상호작용

당단백질에 관한 기초적인 정보는 THCME Medical Biochemistry 페이지(<http://web.indstate.edu/thcme/mwking>)에서 구할 수 있는데 N과 O결합과 단백질-당 상호작용에 대한 설명이 제공된다. IUPAC은 당단백질, 당펩티드, 펩티도글리칸에 대한 명명법의 가이드라인(<http://www.chem.qmw.ac.uk:80/iupac/misc/glycp.html>)을 제공한다. 또한 University of Mainz의 Christian Frosch 홈페이지(<http://www.uni-mainz.de/~frosch000/STRU2.html>)를 방문하면 N-glycans의 구조와 생합성에 관련된 정보를 구할 수 있다.

위에서 소개한 Chime 프로그램을 설치하여 가동하면 단백질과 당의 상호작용을 입체적으로 볼 수가 있는데, 대장균에 있어 맥아당(maltose)을 능동적으로 세포 내부로 전달하는 세포막 단백질인 maltoporin과 maltose의 상호작용에 대해 California Lutheran University의 Online Macromolecular Museum 홈페이지(<http://www.clunet.edu/BioDev/omm/porins/pormast.htm>)에서 자세히 볼 수가 있다. 또한 Arizona대학교 생화학과 홈페이지(<http://www.biochem.arizona.edu/classes/bioc462/462a/NOTES/CARBO/glyprot.html>)는 N-결합 당단

백질의 3D Chime 이미지와 탄수화물 부위의 유동성을 애니메이션으로 보여준다.

탄수화물 데이터베이스

최근 몇 년 동안 대두된 탄수화물과학 또는 당생물학 관련 데이터베이스 사이트를 소개한다.

- SugaBase(<http://www.boc.chem.ruu.nl/sugabase/sugabase.html>) - 복잡한 구조의 탄수화물 데이터 검색사이트.
- Swiss-Prot(<http://expasy.proteome.org.au/sprot>) - 당단백질을 키워드로 검색가능.
- Carbohydrate-Active Enzymes(CAZy)(<http://afmb.cnrs-mrs.fr/~pedro/CAZY/db.html>) - 탄수화물의 분해, 합성, 변성에 관련된 9,000종의 각종 효소(glycosidases, transglycosylases, glycosyltransferases, polysaccharide lyases, carbohydrate esterases 등) 관련 아미노산 서열, 단백질 구조의 정보 검색 사이트.
- GlycBase(<http://www.cbs.dtu.dk/databases/OGLYCBASE>) - Technical University of Denmark의 Center for Biological Sequence Analysis에서 운영하는 198개 O-글리코실 단백질 데이터베이스.
- GlycoSuiteDB(<http://www.glycosuite.com>) - Proteome Systems사에서 구축한 당단백질의 당부위 데이터베이스. 비영리 기관은 무료로 사용 가능.
- GlycoMinds(<http://www.glycominds.net>) - 당관련 방대한 정보를 얻을 수 있는 데이터베이스. 추천할 만 하지만 익스프로러만 이용가능.

탄수화물과 당생물학 관련 학회, 연구소, 연구회

- 미국화학회 탄수화물 분과위원회(<http://membership.acs.org/C/CARB>) - 학회 일정, 소식지, 탄수화물 링크 관련 내용.
- Complex Carbohydrate Research Center(<http://www.ccrcc.uga.edu>) - 미 국립보건원과 Department of Energy에서 세운 센터로서 탄수화물 합성, 당단백질, 당지질관련 연구.
- The glycoscience Network(<http://www.vei.co.uk/TGN>) - 광범위한 탄수화물 관련 링크 수록.
- Society for Glycobiology(<http://www.glycobiology.org/welcome.htm>) - 월간 학술지 Glycobiology의 온라인 사이트.
- Oxford Glycobiology Institute(<http://www2.bioch.ox.ac.uk/glycob/>) - 당단백질과 당지질의 합성, 당면역학, 당단백질체, 구조 당생물학 연구소.
- Glycoforum(<http://glycoforum.gr.jp>) - 당생물학 관련 인터넷 리뷰저널 성격의 사이트로서 "Hyalunan Today", "Beyond Glycogenes", "Glycoscience Now", "Glycocard"의 서브사이트를 구축하여 저명한 학자의 글을 직접 신고 있음. 별도로 렉틴, proteoglycan, 당단백질, 당지질, Glycotechnology,

Glycopathology 관련 논문을 데이터베이스화하여 확보 중.

4. 탄수화물 - 당생물학 관련 국제학술회의 일정

- American Chemical Society, Carbohydrate Chemistry Division, (2002. 4.) Orlando, Florida, USA
- Complex Carbohydrate Research Center Training Courses (2002. 6. 10 ~ 14, 17 ~ 21) Athen, University of Georgia, USA
- 21st International Carbohydrate Symposium(2002. 7. 7 ~12) Cairns, Australia.
- 3rd International Symposium on Glycosyltransferase in Stockholm (2002. 9. 19 ~ 22) Stockholm, Sweden

5. 당생물학 기반기술 기업

- Abaron Sciences(La Jolla, CA, USA) - 치료법 개발을 위한 당전이효소 targeting.
- Biomira(Edmonton, AB, Canada) - 전이성 암치료에 사용하는 백신 개발(제품 : Theratope).
- GlycoDesign(Toronto, ON, Canada) - 암, 감염, 염증, 심혈관 질환 치료의 목적으로 Carbohydrate-processing inhibitors (CPIs) 개발(제품 : GD39 - 전이성 암치료제, 2상 임상실험 중).
- Glycominds(Maccabim, Israel) - complex 탄수화물의 High-throughput study(제품 : GlycoChip, GlycoSd - glycoarray).
- GlycoTech(Rockville, MD, USA) - 탄수화물 모방 비천연 물질.
- Kyowa Hakko(Tokyo, Japan) - 당질 대량 생산 기술 확보 (제품 : 당뉴크레오타이드).
- Neose Technologies(Horsham, PA, USA) - 효소반응 이용한 당단백질 생산과 당질 대량 생산 기술 확보. Bristol-Myers Squibb와 합작으로 흑색종(melanoma cancer)백신 3상 임상실험 중.
- Neuronyx Biotech (Malvern, PA, USA) - 당지질 연구.
- Novazyme(Oklahoma City, OK, USA) - 당질 효소 (glycosylation enzyme) 연구.
- Progenics(Tarrytown, NY, USA) - Melanoma 치료제인 강글리오사이드 백신 연구. 3상 임상실험 중.
- Safescience(Boston, MA, USA) - 암치료 탄수화물 제제 개발(제품 : GBC-590, 체장암, 결장암 2상 임상실험 중).
- Synsorb Biotech(Calgary, AB, Canada) - 독성물질의 장내 결합관련 올리고당 연구(제품 : Synsorb Cd - Clostridium difficile 감염 치료제 개발 3상 임상실험 중).
- Synthon Chiragenics(Monmouth Junction, NJ, USA) - 탄수화물 키랄화합물 기술 보유.