

## 구조 유전체학의 새로운 대상로서의 단백질-단백질 상호작용

박 황 서 (세종대학교 생명공학과)

**세포내**에서 일어나는 대부분의 생물학적 과정의 주체는 거대분자들의 복합체이다. 따라서 현재 구조 유전체학의 대상이 개개의 분자들로부터 단백질-단백질 복합체 혹은 단백질-단백질 상호작용으로 서서히 옮겨가고 있는 현상이 나타나는 것은 지극히 당연한 일이다. 이들은 순간적으로 형성되어 활동하다 사라지기를 반복하는, 복잡한 단백질-단백질 상호작용 네트워크의 양상을 나타낸다. 현재 ‘상호작용 발견실험’이라 불리는 과정을 통해 유전체규모의 넓은 범위에서 전체 생물체에 대한 단백질-단백질 상호작용 지도를 완성해가고 있으며, 단백질 사이의 상호작용 범위가 조금씩 밝혀지고 있다. 그렇지만, 단백질 사이의 상호작용 자체에 대한 완전한 이해를 위해서는 고해상도의 3차원 단백질-단백질 복합체 구조들이 알려지고, 이로부터 상호작용하는 경계면의 구조가 모두 밝혀져야만 가능하다. 단백질-단백질 상호작용에 초점을 맞춘 새로운 구조 유전체학을 선도할 연구진의 결성은 구조정보를 포함한 단백질-단백질 상호작용 지도의 작성을 촉진하여 세포내의 네트워크가 어떻게 작동하는지를 원자 수준에서 이해할 수 있는 출발점이 될 것이다. 우선, 전체 네트워크에서 핵심적인 역할을 하는 특정 단백질-단백질 상호작용들을 연구대상으로 선택하여 찾아낼 수 있는 전략을 세우는 것이 중요하다. 무수히 많은 단백질-단백질 상호작용들을 모두 3차원 구조 결정의 대상으로 선택할 수는 없으므로, 핵심이 되는 것을 효율적으로 찾아내는 것은 전체 단백질 상호작용 네트워크를 밝혀내는 과정의 시간을 단축하고, 기술적인 어려움을 극복하여 비용을 절감하는 등, 능률의 극대화를 가져올 수 있기 때문이다. 여기서 구조 유전체학의 대상이 될 단백질-단백질 상호작용을 선

택하는 방법에 대해 소개하고자 한다.

첫 번째로, 이미 알려진 단백질 복합체를 참고로 하여 구조결정의 대상을 선택하는 방법이다. 단백질을 대량생산해야할 뿐만 아니라 복합체를 형성할 조건을 잡아야하기 때문에 거대분자들의 복합체 구조를 결정하는 것은 단일분자에 비해 훨씬 어렵다. 또한, 이미 구조를 알고 있는 복합체의 수가 적다는 것이 문제점이다. 다행히도 최근에 단백질 복합체의 수가 효모의 경우 800개 정도이고, 사람의 경우는 3000개 정도로 제한되어 있다는 것이 밝혀졌는데, 이는 대표적인 단백질 복합체의 구조 몇 개만 알면 전체 상호작용 지도를 어느 정도 예측할 수 있다는 것을 의미한다. 최근에 Galvin 등이 (그림 1)에 나타난 바와 같이 효모의 단백질 복합체에 구조적 모형을 제안하였다. 여기서는 각각의 단백질 복합체가, 고정된 구조의 core 부분과 많은 복합체에서 공통으로 나타나는 module 부분, 그리고 복합체마다 다른 attachment 등의 세 부분으로 나누어진다. 이에 따라 각 단백질 복합체에서 특이하게 나타나는 단백질-단백질 상호작용을 구조결정의 대상으로 선택할 수 있다.

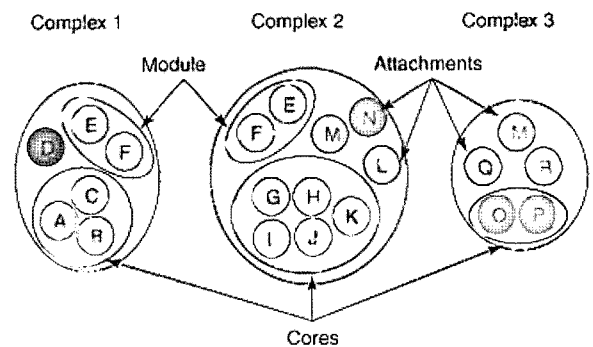


그림 1. 단백질 상호작용의 연구대상 선택에 필요한 복합체의 구조에 관한 정보

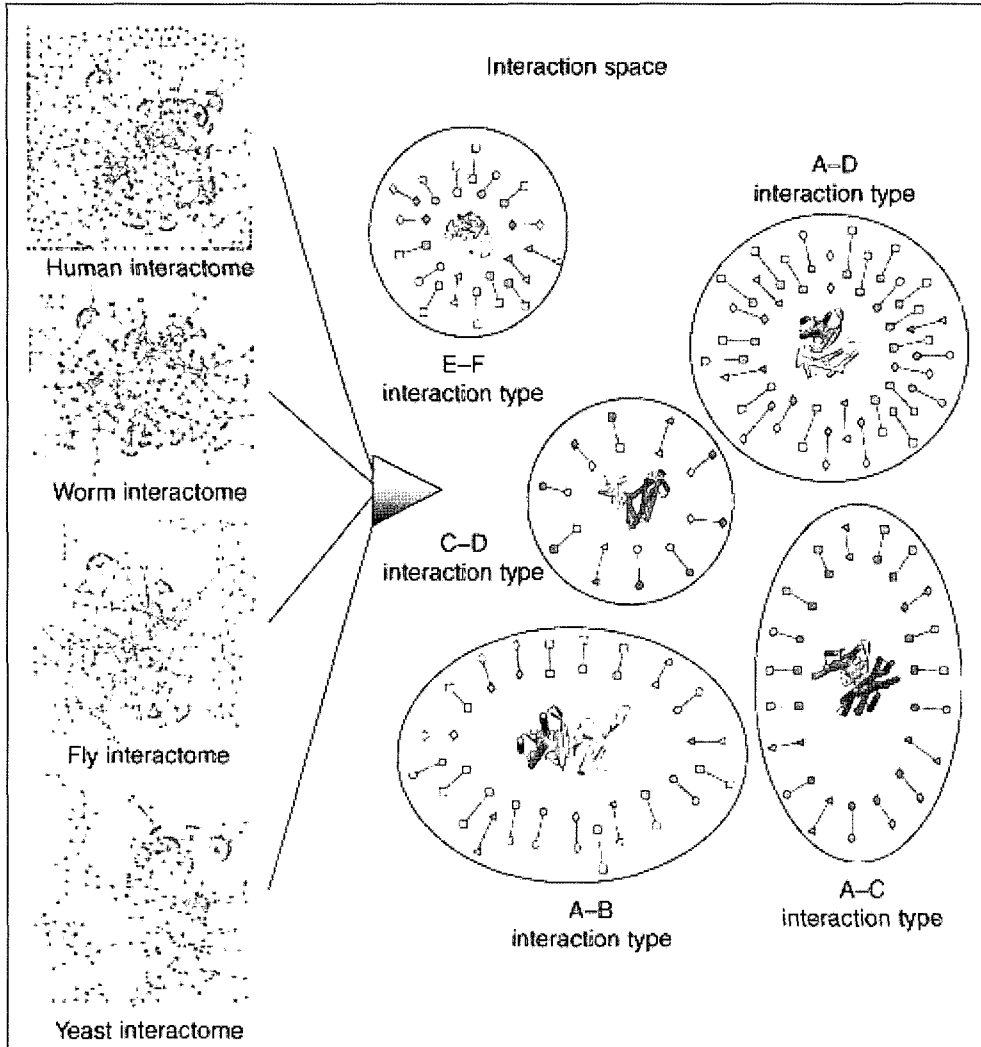
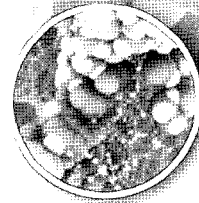
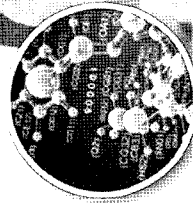


그림 2. 상호작용에 바탕을 둔 단백질-단백질 상호작용 연구대상 선택

두 번째로, 상호작용에 바탕을 두고 대상을 선택할 수 있는데, 이 방법은 실제로 대부분의 구조 유전체학 연구 분야에서 택하고 있다. (그림 2)에서 보는 바와 같이, 우선 알고 있는 모든 상호작용을 단백질-단백질 상호작용 지도에 나타내고 아미노산 배열순서가 유사한 것들은 같은 그룹에 포함시키는데, 이 과정을 클러스터링이라 한다.

(그림 2)에서, 같은 클러스터에 속한 많은 단백질-단백질 상호작용 중에 하나가 전체를 대표하는 것이 될

수 있다. 따라서 전체적으로 다섯 개의 단백질-단백질 상호작용만 완벽히 기술하면, 4종의 동물에 대한 단백질-단백질 상호작용을 모두 이해할 수 있다. 여기서, 선택한 상호작용이 false positive일 수도 있으므로, 가장 널리 알려져서 신뢰할 수 있는 단백질-단백질 상호작용을 특정 클러스터의 대표로서 구조결정의 대상으로 선택하는 것이 바람직할 것이다. (Current Opinion in Structural Biology 16, 2006, 385-392).