

Proteome survey reveals modularity of the yeast cell machinery

강성균(한국해양연구원)

단백질 complex를 이루고 있는 component의 종류, localization, order of complex assembly 등의 이해는 세포의 기능과 조절기작을 이해하기 위한 중요한 정보이다. 최근 Nature에 출간된 Gavin *et al.* 논문에서 저자들은 yeast를 이용하여 6,466개의 ORF를 tandem affinity purification을 위한 tagging을 하고, 21개 배지 조건에서 exponential growth 하는 세포를 이용하여, bait를 분리하기 위한 3,206번의 purification을 수행하여 이중 60%에 해당하는 1,993회의 성공적인 분리를 수행하였고, 2,760개의 시료를 MS분석을 통해 bait와 결합하고 있는 단백질들을 identification하였다. 이러한 시도는 이미 저자에 의해서도 2002년에 시도되었던 바와 같이 많은 그룹에 의해 yeast, human cell line, *E.coli*에서 시도되어 large scale에 대한 proteome 분석으로 이어졌지만, 이 논문에서는 거의 saturation에 가까운 분리를 수행하였다. 축적된 방대한 데이터는 기존의 보고된 지식 등을 이용한 해석에 의존하기 보다는 data자체의 해석이 가능하게 되었고, 이를 위해 'socio-affinity' index라는 새로운 equation을 도입 단백질이 서로 결합할 가능성을 정량화하였다. spoke와 matrix로 이루어진 socio-affinity를 통해 Vma2와 같이 nonspecific interaction하는 단백질에 의해 야기되는 interaction으로부터 실제로 일어나는 단백질 결합을 유추할 수 있었다. 그 결과 identification된 단백질 결합을 1,159,003

pair로 나누고, 다시 clustering analysis를 통해 최종 1784개의 complex data를 얻게 되었다. 이러한 data set을 저자들이 보고한 structural analysis data (Aloy *et al.*, 2004) 와 비교하여 최종 491개의 protein complex를 확인하였다. 이중 257개는 MIPS나, 이미 보고된 것과 일치하지 않는 novel한 것으로 확인되었다.

분석결과 나온 complex의 component분석을 통해 complex를 구성하는 여러개의 isoform (총 5,488개, less stringent clustering에 의해 산출)에 항상 참여하는 'core' component와 그렇지 못한 attachment로 나눌 수 있었으며, 'attachment'중 항상 같이 complex에 참여하는 'module'을 확인하였다. 이러한 core, attachment, module의 생물학적 중요성을 고찰하기 위해 microarray 분석 등을 통해 core, module 단백질의 60% 가량이 coexpression되며, 또한 co-localization, evolutionary conservation된 것을 확인하여 core, module component들의 기능상의 연관성을 확인하였다. 저자들은 이러한 core, module의 구조를 통한 protein complex의 분석을 통해 complex assembly, subcellular localization, functional regulation등을 조절하는 기작을 이해하는 정보를 얻을 수 있다고 제안하였다.

이러한 core와 module의 기능상 상관관계를 표시하기 위해 12개의 functional category를 이용한 core, module의 function에 따른 matrix를 그려본 결과 전반적으로 core와 module이 같은 functional category에

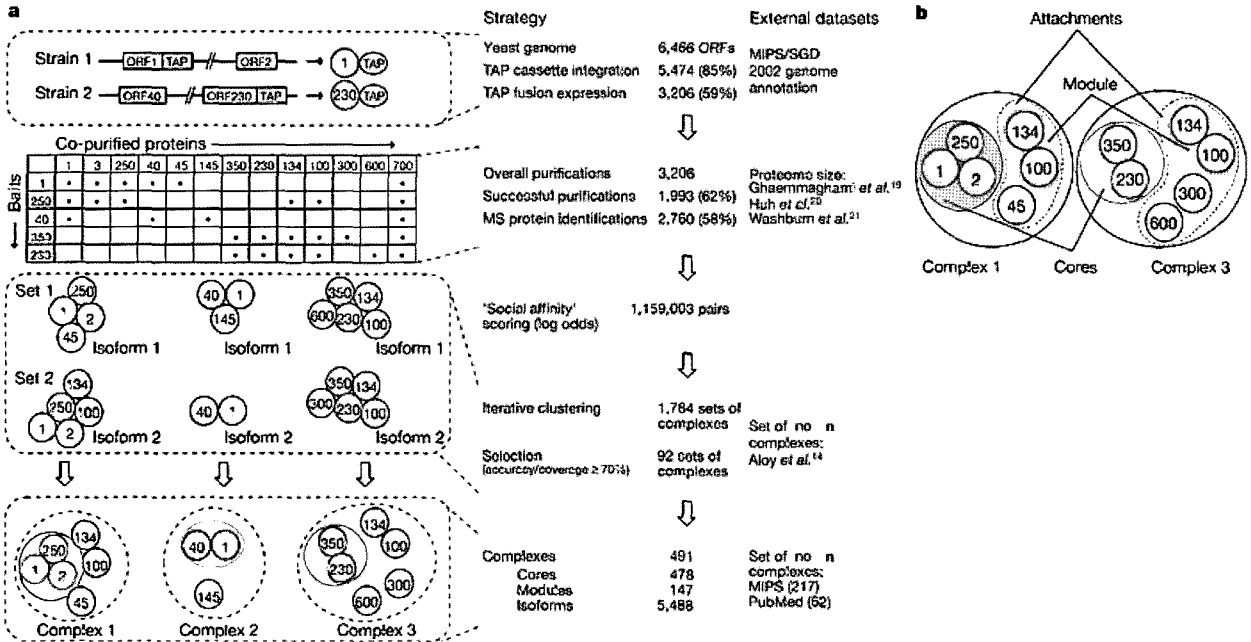


Figure 1. Synopsis of the genome-wide screen for complexes and data analysis.

a. Summary of the overall experimental strategy. MIPS/SGD, Munich Information Center for Protein Sequences/Saccharomyces Genome Database. **b.** Definition and terminology used to define protein-complex architecture.

속하는 경향성을 확인하였지만, Kre33, Sgn1 등의 예와 같이 여러개의 core와 결합하는 module의 존재로 새로운 기능을 유추할 수 있었고 또한 단백질합성, 전사, cell cycle과 같이 잘 알려진 functional category 간의 cross-talk을 확인할 수 있었다. 또한 metabolism과 transcription과 같은 잘 알려지지 않은 새로운 cross-talk 가능성을 발견하기도 하였고, 이러한 연구를 통한 cell metabolism과 cell defense의 연관성은 새

로운 drug target의 가능성을 제시하기도 하였다.

이러한 결과는 비록 cell cycle의 한 조건에 대해서만 분석이 되어 제한적이지만, genome wide 분석을 통해 비교적 적은 수의 core 단백질을 이용하여 module, attachment 단백질의 적절한 조합을 통해 세포의 다양한 기능을 조절하며 time, space에 따른 복잡한 조절 기작을 위해 하기 위한 중요한 시도로 생각된다.