

## Biological Roles of the Glycan in the Investigation of the Novel Disease Diagnosis and Treatment Methods

Dong-Chan Kim\*

Department of Biomedical Laboratory Science, Gimcheon University, Gimcheon 39528, Korea

Received November 1, 2018 / Revised November 13, 2018 / Accepted November 21, 2018

Glycans are attached to proteins as in glycoproteins and proteoglycans. They are found on the exterior surface of cells. O- and N-linked glycans are very common in eukaryotic cells but may also be found in prokaryotes. The interaction of cell surface glycans with complementary glycan binding proteins located on neighboring cells, other cell types, pathogens like virus, or bacteria is crucial in biologically and biomedically important processes like pathogen recognition, cell migration, cell-cell adhesion, development, and infection. Their implication in pathological condition, suggests an important role for glycans as disease markers. In addition, a great amount of research has been shown that appropriate glycosylation of a recombinant therapeutic protein is critical for product solubility, stability, pharmacokinetics and pharmacodynamics, bioactivity, and safety. Besides, cancer-associated glycosylation changes often involve sialic acid in glycan branch which play important roles in cell-cell interaction, recognition and immunological response. This review aims at giving a comprehensive overview of the glycan's biological function and describing the relevance among the glycosylation, disease diagnosis and treatment methods. Furthermore, the high-throughput analytic methods available to measure the profile changing patterns of glycan in the blood serum as well as possible underlying biochemical mechanisms.

**Key words :** Cancer, diagnosis, glycan, glycosylation, MALDI-TOF MS

### 서 론

미국의 저명한 과학 저널 'MIT 테크놀로지 리뷰'에서는 2001년부터 BT, NT, IT 및 융합분야에 있어서 향후 인류 문화에 영향 끼칠 10대 기술을 꾸준히 발표하고 있다. 특히 지난 2003년도 발표에서는 분자영상, 양자암호 보안기술, 무선 센서망, 소프트웨어 보증, 메카트로닉스, 나노태양전지, 그리드 컴퓨팅 나노프린팅, 주입식 조직공학에 추가하여 글라이코믹스(Glycomics)라는 기술을 향후 유망 10대 기술로 선정했다. BT분야의 유망 기술로 선정된 '글라이코믹스'는 당사슬(Glycan)에 관한 '당질학'을 의미한다. 그리스어로 글리코(Glyco)는 '달다, 달콤하다'라는 뜻으로 그리스어에서 탄수화물을 말하는 학문적 용어인데, 지놈(genome)을 종합적으로 연구한 학문을 지노믹스(genomics, 유전체학), 단백질에 대한 종합적인 연구를 프로테오믹스(proteomics, 단백질학)라고 일컫듯, 당사슬에 관한 종합적인 연구를 통칭하여 글라이코믹스라고 부르고 있다.

#### \*Corresponding author

Tel : +82-10-4527-3736, Fax : +82-54-420-4461

E-mail : [dckim@gimcheon.ac.kr](mailto:dckim@gimcheon.ac.kr)

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

일반적으로 당이라고 하면 포도당이나 탄수화물 등을 떠올리게 된다. 체중 감량과 날씬한 몸매를 추구하는 현대인들에게는 건강을 위해 최대한 당섭취를 자제해야 하는 건강의 적으로까지 인식될 정도다. 하지만 미국과 유럽을 비롯하여 일본 등과 같은 여러 의료 선진국에서는 당사슬에 관한 연구를 앞으로 인류의 난치성 질병에 대한 예방, 진단 및 치료, 그리고 고령화 시대에 발생할 수 있는 치매와 같은 심각한 노인성 질환을 해결할 수 있는 유일하고도 매우 중요한 열쇠로 보고, 국가적 차원에서 천문학적인 연구비를 과감하게 투자해 왔다 [2, 7, 16, 23]. 이러한 해외 연구 동향의 흐름에도 불구하고 아직까지 우리나라에서는 글라이코믹스에 대한 활발한 연구의 저변이 확대되지 않고 있으며, 의료 선진국의 규모에 비하여 글라이코믹스 연구의 불모지로 남아있기에, 첨단의료기술 국가라는 말을 무색하게 하고 있다.

그럼에도 불구하고, 최근 국내에서도 여러 선구자적 연구자들의 꾸준한 노력에 의해서 글라이코믹스 연구에 대한 관심이 높아지고 있으며, 한국당생물의학회를 비롯한 관련 학회들이 설립되고 있다. 일반인들 뿐만 아니라 의료 분야 전공자들 또한 당이라고 하면 설탕을 떠올리고, 에너지원으로만 생각해 왔지만, 이제는 포도당 이외에 여러 가지 당(탄수화물) 성분들인 carbohydrate, sugar, saccharide, glycan 등은 우리 몸에 반드시 필요한 필수 영양소 및 다양한 생리활성, 질병 현상 연관 물질이란 의식이 확립되어, 이제는 글라이코믹스를 모르면 우리 몸의 구조와 기능과 모든 질병 현상에 관하여 구체적인

설명을 할 수 없는 수준에 이르게 되었다[1, 42]. 이러한 배경으로, 본 총설에서는 현재 많은 관심 가운데 성장 발전하고 있는 글라이코믹스, 특히 당사슬 연구에 대한 설명과 재조합 당단백질 의약품(Biosimilar)에서의 중요한 역할, 그리고 당사슬을 이용한 암진단 연구 동향을 정리하고자 한다.

## 본 론

### 생명현상의 주요 원인으로 등장한 당사슬

당사슬 연구가 매우 중요함에도 불구하고 지놈과 단백질 연구에 비해 훨씬 복잡하고 다양하며 변화가 많기 때문에 지금까지 질병 원인 규명 및 예방에 관한 연구분야에서 무시되거나 기피되어온 경향이 있다. 예를들어, 지노믹스는 PCR (polymerase chain reaction) 기술로 쉽게 증폭되어 그 배열을 결정하는 것이 가능하고 프로테오믹스도 단백질을 구성하는 펩타이드(peptide)를 합성하거나 그 배열을 결정한다는 해석이 상대적으로 매우 용이하다. 거기에 반하여 당사슬 연구에 있어서는 합성기와 배열을 결정하는 자동 순차 제어장치인 시퀀서(sequencer) 등이 없기 때문에 구조의 예상 및 해석이 어렵다. 또한 당단백질, 당지질, 그리고 거대한 당분자가 단백질에 붙어있는 proteoglycan 등 당복합물을 인공적으로 합성하고 연구하는 것이 기술적으로 어려우며 천문학적인 연구 비용이 들기 때문에 당사슬에 관한 연구가 그동안 적극적으로 선호되거나 주목받지 못했었다. 이러한 여러가지 이유에도 불구하고 당사슬이 연구자들에게 관심을 받게 된 계기는, 지난 수십 년간 분석화학 기술이 비약적으로 발전하면서, 1990년대부터 당생물학 분야의 연구 논문이 급속도로 증가되었다[11, 20, 24, 43].

특별히, 2001년 사이언스(Science)지의 제291권 5512호에서

는 표지(covers) 장식을 비롯 탄수화물과 당생물학에 대한 다양한 정보와 총설, 최신 연구동향들이 스페셜 이슈로 언급되었다[3, 6, 10, 28, 29, 40]. 또한 미국의 정책을 주도 하는 'National Academy of Science (미국국립과학원)'에서 'Transforming glycoscience, Roadmap for the Future'라는 제목으로 2012년 11월에 192페이지에 걸쳐서 보고서가 발표되었다. 이후 본격적으로 헬스케어 분야에 있어서 지노믹스와 프로테오믹스의 한계를 인식하게 되었으며, 이러한 한계를 보완할 수 있는 글라이코믹스에 대한 중요성이 다양한 분야 연구자들로부터 주목을 받게 되었다. 당사슬이 대부분의 모든 질환에 관여하고, 당사슬 일부가 없거나 이상이 생기면 심지어 사망할 수 있으며, 세균 감염 및 면역 억제 과정, 암의 병인과 진행 전이와 당사슬이 결정적으로 관계된다는 것들이 밝혀지기 시작했다[17, 25, 32].

세포막 표면의 당단백질, 당지질에 연결된 당사슬(Fig. 1)은 다세포 생명체의 생명현상에 깊이 관여한다[33, 34]. 이 당사슬은 박테리아, 바이러스의 숙주세포에 대한 감염, 세균독소의 접착, 세포의 암화 및 암전이, 면역세포와 신경세포의 분화유도 등을 포함하는 수정, 발생, 분화과정에서의 세포간의 인식, 접착등의 상호작용에 관여하고 있는 것으로 보고있다[27, 44]. 당단백질, 당지질, 프로테오글리칸 등에 존재하는 당사슬은 세포 표면에 위치하고 있는 수용체 및 리간드와의 상호작용을 통해 세포의 수정, 발생, 분화, 성장, 노화 등에 주요한 기능을 수행하며, 또한 세균 및 바이러스의 감염, 암전이, 염증 유발 등의 질병과 관련하여서도 중요한 역할을 담당한다(Fig. 2). 그 대표적인 사례로 인플루엔자 바이러스와 숙주세포간의 당사슬의 기능을 들 수 있다. 인플루엔자 바이러스는 호흡기에 감염되어 호흡기에 한정되지 않고 전신증상을 유발하며, 숙주를 죽이지 않고 잠복하고 있다가 숙주가 죽기 전에 다른

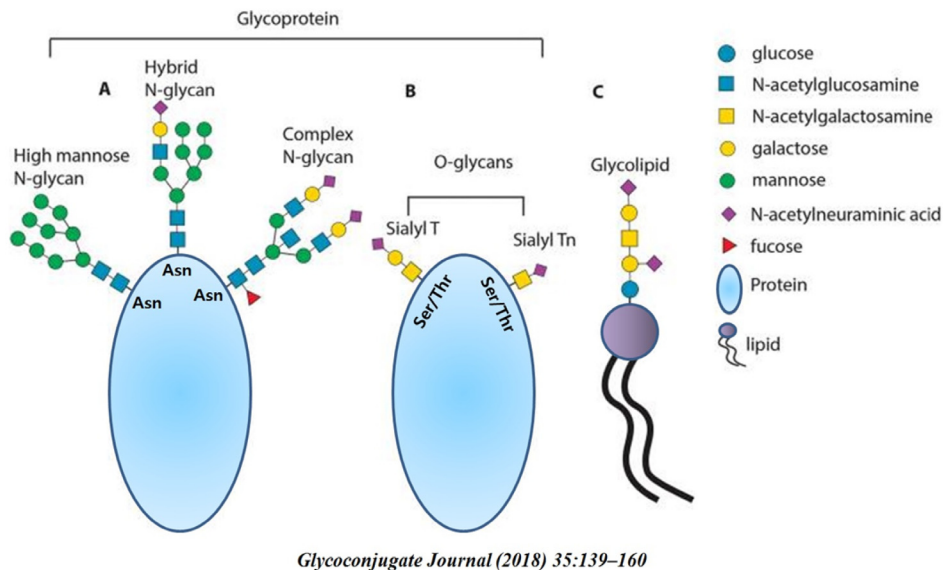


Fig. 1. Schematic representation of N-linked and O-linked glycans on glycoproteins and glycolipids [44].

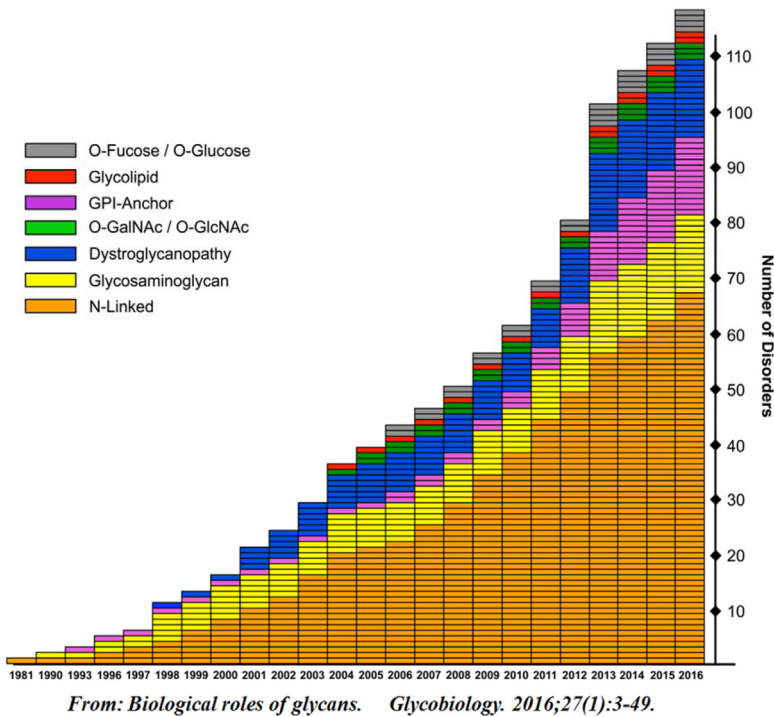


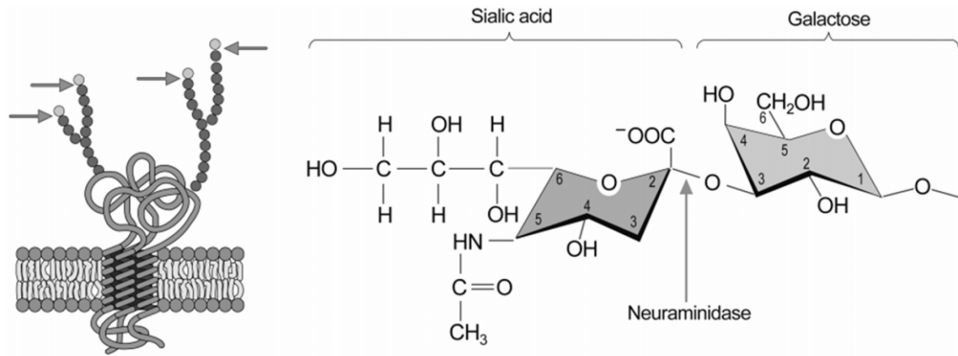
Fig. 2. Accelerating progress in the discovery of human glycosylation disorders. The graph shows the cumulative number of human disorders with a major genetic defect in various glycosylation pathways and the year of their identification. In early years, initial discovery was based on compelling biochemical evidence, and in later years by conclusive genetic proof. In most instances, the year indicates the occurrence of definitive proof of gene-specific mutations and correlations to biochemical results [38].

숙주로 이동한다. 또한 주기적으로 모습을 바꾸며 변이되기 때문에 인플루엔자 바이러스는 인류의 종말까지 살아남는 바이러스일 것으로 추측한다[8]. 인류에게 치명적인 손실을 가져오는 바이러스이며 현재 다양한 예방백신이 개발되어 있기는 하지만 바이러스의 변이 속도와 정도를 따라 잡지는 못하고 있는 실정이기에, 근본적인 바이러스 치료는 이루어지지 못하고 있다. 현재 허가된 인플루엔자 바이러스 의약품들은 바이러스 엔벨롭의 단백질 헤마글루티닌(HA, hemagglutinin) 및 뉴라미니다아제(NA, neuraminidase)를 타겟으로 구성되어 있다. HA는 숙주로 작용하는 호흡기상피세포막에 존재하는 당사슬 끝의 시알릭산(sialic acid) 수용체에 결합하고 이를 통해 호흡기상피세포 침투과정에 관계하며 호흡기상피세포에서 완성된 인플루엔자 바이러스 입자가 세포 밖으로 유리되기 직전에는 호흡기상피세포의 시알릭산 수용체와 결합하여 새로운 바이러스 입자가 세포에 부착하는 역할을 한다. HA에 대한 의약품은 일반적으로 바이러스가 표적 세포의 당사슬 끝부분에 위치하는 시알릭산 수용체에 결합하는 것을 방해하는 방식과 바이러스 게놈이 표적세포에 접근할 때 통과하는 바이러스 및 세포막의 융합을 방지하는 방식으로 인플루엔자 바이러스의 숙주에 대한 감염성을 무효화시킨다. 새로 형성된 인플루엔자 바이러스 입자는 시알릭산 수용체와 HA간의 결합을 분해하고 외부로 유리되어야 하는데 이때 NA는 시알릭산을 인지하는 효소 활성부위가 있기 때문에 NA가 HA와 시알릭산 수용체 간의 연결 고리를 분해한다[19]. 즉, NA 억제제는 이러한 NA 작용을 차단하여 숙주세포 안에서 새롭게 생성된 인플루엔자 바이러스의 세포 표면에 부착을 방해하고(Fig.

3) 숙주 밖으로의 바이러스 유리를 억제함으로써 효율적인 치료효과를 나타낸다[39]. 이러한 단백질과 당사슬 간의 상호작용 조절을 기반으로 한 대표적 NA 효소활성 파괴 의약품으로 Oseltamivir (타미플루)를 들 수 있다[15, 18].

**재조합 당단백질 의약품 개발에 있어서의 당사슬**

당단백질(Glycoprotein)에 결합된 당사슬은 생체 분자들이 서로간의 항상성을 유지하고 분자 인식을 통한 다양한 면역반응 매개 프로세스 등에 있어서 중요한 역할을 수행한다. 당사슬은 세포-세포간 또는 세포-당단백질간의 결합에 있어서 세포 최외곽 부위에서 서로간의 상호인식과 상호정보교환의 역할을 수행하며, 종합적으로는 생체 내에서 일어나게 되는 다양한 생물학적 및 면역학적 반응들에 긴밀하게 관여한다. 질병으로 인한 세포 내 생리 대사활동의 변이는 당전이 효소(glycosyltransferase)들의 비정상적 활동을 유발하여 전체적인 당사슬 프로파일을 변화시키므로, 비정상적 당사슬 프로파일 분석은 특정 질병에 대한 조기 진단 연구 및 치료법 개발에 활발히 활용될 수 있다. 또한, 최근 각광받고 있는 유전자 조작 기술을 통해 제조되는 재조합 당단백질 의약품의 유효성이나 안정성 평가에 있어서 당사슬 분석은 반드시 수행되어야 하는 과정이다[5, 21]. 유전자 재조합 기술로 얻어지는 당단백질 의약품은 같은 합성과정을 통해 단백질을 생산하더라도 세포 배양 공정 및 정제 과정 중 발생할 수 있는 다양한 오차 및 원인들로 인해 최종 제품의 유효성이나 안전성에 예상밖의 치명적인 악영향을 미칠 수 있다. 따라서, 오리지널 당단백질 의약품이 가지고 있는 당사슬의 정성 및 정량적 프로파일과의



*J. Microbiol. Biotechnol.* (2011), 21(5), 449-454

Fig. 3. Schematic diagram of the plasma membrane (left). The spheres are saccharides attached to proteins (glycoprotein). The arrows indicate the sialic acids attached to terminal positions of glycoproteins. The structure of sialic acid (α2-3) galactose is presented on the right [41].

철저한 비교 분석을 통해 재조합 당단백질 의약품의 유효성, 안전성 그리고 이들의 생리 활성을 1차적으로 증명 할 수 있다.

재조합 당단백질 의약품의 경우 세균, 효모와 같은 숙주세포의 종류와 배지, 용량, 온도와 같은 생산 공정에 따라 특정 당사슬의 발현 여부나 당사슬의 구조가 변할 수 있다. 재조합 당단백질 의약품의 당사슬 구조가 오리지널 당단백질 의약품이 갖는 당사슬과 정성 및 정량적으로 차이가 날 경우, 환자에게 의약품 투약 후 인체 내에서의 생리 활성이 크게 변화될 수 있으며 면역 거부 반응 및 길항작용을 하는 등 치명적이고 심각한 생리화적인 문제를 야기 할 수 있다. 따라서 이러한 재조합 당단백질 의약품이 치료제로서 최종적으로 승인을 받기 위해서는 공인된 당사슬 분석 시험법으로 오리지널 당단백질 의약품의 당사슬 프로파일과 비교한 결과가 반드시 첨부되어야 한다. 이러한 이유로, 재조합 당단백질 의약품의 각 생산 공정에서 생산 과정의 시료를 샘플링하여 당사슬 프로파일을 실시간으로 고속 모니터링 할 수 있는 기술은 재조합 당단백질 의약품 생산 현장에서 시급히 요구된다. 최근 이러한 문제점들을 해결하기 위해 시료 준비과정이 간단하며 대량의 시료를 빠른 시간 내에 처리할 수 있고 극 미량의 시료로도 고감도로 분석할 수 있는 matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI TOF-MS) 기반의 당쇄 정성 및 정량 분석 기술(Fig. 4)이 꾸준히 개발되고 있다[9, 13].

#### 암(Cancer) 진단 및 연구에서의 당사슬

암은 세계 공통적으로 제1의 사망원인이며, 이러한 현상은 국내도 마찬가지이다. 암은 유전적, 환경적 요인에 의해서 형성, 발전하며 환경오염의 심화, 환경 및 정신적 스트레스의 노출 심화, 식생활의 변화 등으로 인해 암 발생 및 암으로 인한 사망자가 해마다 증가 추세에 있다. 암의 특징은 기타 질병과 비교해 볼 때, 완치가 비교적 어렵다는 점과 치료 후 생존율이 평균적으로 극히 낮다는데 있다. 이러한 상황에서, 암 특이

당사슬 구조의 변이에 대한 연구 결과 및 메디컬 빅데이터 축적은 암세포의 생리적 상태를 대변하는 코드로서 최근 활발한 당사슬 분자 구조 변화 및 이러한 구조 변화 메커니즘에 대한 기능적 이해는 암치료 및 진단에 새로운 기회를 제공하고 있다. 암세포에서 복잡한 당사슬 구조는 암의 공격(invasion)과 전이(metastasis)에 직접 연관성이 있는 것으로 알려져 있으며, 그 명확한 작용 기작은 아직까지 밝혀지지 않고 있으나 당전이효소의 활성이 결정적 역할을 하여 비정상적인 당질화(aberrant glycosylation)를 유도하여 발생하는 것으로 추정된다. 당전이효소의 활성을 유도하는 요인들로 그 유전자의 발현 수준, 공여체(donor)와 수용체(acceptor) 분자의 기질 특이성, 세포내 기관의 위치화(localization)등을 들 수 있다[26]. 다양한 선행 연구에서 위암을 비롯하여, 간암, 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암 등 여러 악성 종양에서 당화현상의 특이적인 변화가 관찰되었으며 관련 연구 결과들이 보고되었다. 암의 진행 과정에서, 단백질의 당단백질화는 비정상적으로 변화되며 결국 혈액 내 당단백질을 구성하는 올리고당류의 수준이 정상군과 현격한 차이를 나타낸다. 즉, 일부 당단백질의 변화, 즉 당사슬의 변화는 정상군과 질병군 사이에 있어서 질병의 발생과 진행 과정을 나타내는 생체 표지자로서 역할을 충분히 수행할 수 있는 것으로 본다. 최근 연구에 의하면 단백질 표면에 부착하는 N-당사슬과 O-당사슬에 의한 당화현상은 정상세포와 암세포간의 현격한 차이를 나타낸다[31]. 이러한 암 표지 물질이라고 간주할 수 있는 당 단백질이 종양에서 분비되는 것과 마찬가지로 종양 관련 당사슬은 질병이 발생할 경우나 특이적인 생리상태 하에서 조직으로부터 순환계로 분비되어 평소 건강한 상황에서 나타나는 정상 함량과는 현격히 다르게 혈액에 존재하는 특징을 보인다. 실제로 혈청 N-당사슬 구조의 변화는 난소암, 유방암을 포함하여 다양한 종양에서 초기에 발견되고 있다[30]. 또한 비정상적인 당사슬의 발현은 종양세포의 특징뿐 아니라 종양의 생성과 진행, 침윤 및 전이와 관계가 있다. 따라서, 많은 연구 그룹들은 암환자군의 샘플

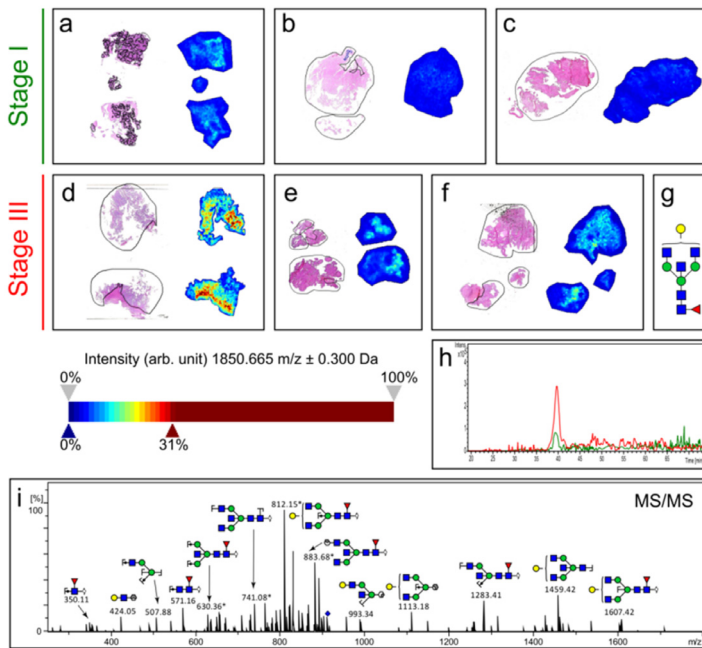


Fig. 4. N-glycan MALDI mass spectrometry imaging (MSI) of stage I (n=3) and stage III (n=3) serous ovarian cancer patients. Formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections were treated with citric acid antigen retrieval prior to printing of dialyzed PNGase F with 250  $\mu$ m spacing. DHB matrix was sprayed onto the sections and MS spectra were acquired by oversampling at 100  $\mu$ m intervals using a MALDI-TOF/TOF MS instrument. Monoisotopic glycan masses were measured in the positive ion reflectron mode as (M + Na) adducts for MALDI-MSI whereas PGC-LC-ESI-MS/MS revealed doubly negatively charged monoisotopic masses ([M-2H]<sup>2-</sup>). Panels A-F show ion intensity maps of m/z 16663.581 from the stage I (green) and stage III (red) patients. The N-glycan, (Hex)1 (HexNAc)3 (Deoxyhexose) 1 + (Man)3(GlcNAc)2, in panel G is the confirmed structure based on PGC chromatography (panel H) and MS/MS fragmentation (panel I) [4].

Proteomics Clinical Applications  
<https://doi.org/10.1002/prca.201800099>

과 정상인 샘플에서의 N-당사슬을 비교하여 특정암에 대한 새로운 질병진단 및 생체 표지자를 발굴하는데 연구 역량을 집중하고 있다[14, 22, 36].

### 결론

대부분 암의 생화학적인 연구는 유전자 변이로 인한 단백질의 발현 변화에 초점이 맞추어 졌으나 당사슬 구조해석 기술의 발달에 따라 암 연구에서 복합당질당사슬의 중요성이 커지고 있는 상황이다. 해독 후 변형(post-translational modification) 과정 중 하나인 당사슬화(Glycosylation)가 종양 발달을 표지 할 수 있음이 알려져 있으나 현재까지 종양에서 당사슬 구조가 변화하는 이유에 대한 정확한 과학적 근거는 밝혀지지 않고 있다. 하지만, 이러한 암 특이적인 당사슬은 혈액으로 배출 될 수 있는데, 이러한 당사슬은 다양한 종류의 항체 등을 이용하여 진단의 목적으로 이용 될 수 있다. 인체내 단백질의 50% 이상이 당단백질 이라는 점에서 많은 인체 질환이 당단백질 및 이와 연결된 당사슬 프로파일 변화와 관련되어 있을 확률이 높다. 이미 살펴본 바와 같이 당사슬은 인체 내 다양한 세포 상호간 그리고 외부에서 침입하는 바이러스와의 중요한 의사소통 역할을 담당한다. 정상적인 세포의 당사슬은 체내 세포 이상 여부를 판별, 사전에 질병 발생을 방어하고 재생, 회복 등 자가치유력을 키워 효율적인 면역 작용 기작을 가능하게 한다. 하지만, 당사슬에 이상이 생기면 이상 세포 및 현상들이 자연 제거 되지 못해 쉽게 암세포로 변할 수 있다. 암으로 변한 세포막에 당단백질 또는 당지질에 연결된 당사슬은 그 구

조가 정상세포에 연결되었을 때 보다 길어지거나 짧아지는 등 비정상적으로 프로파일이 변형 되어 궁극적으로 생리적 및 병리적 이상을 일으키게 되며, 이는 혈액으로 분비될 수 있다[37]. 이에 따라 혈액으로 분비된 변형된 당사슬 구조와 함량을 활용하여 다양한 암에 대한 조기진단이 가능해지고, 암 진단 비용과 시간 절감 효과도 기대된다[35]. 또한 재조합 당단백질 의약품의 오리지널 바이오 의약품과 동등성 시험에 있어서 당사슬의 정성 및 정량 분석 결과가 매우 중요한 평가 요소이다. 이미 언급한 것 처럼, 특별히 식품의약품안전처로부터 당단백질 의약품의 최종 허가를 위한 당사슬 분석에 있어서 MALDI-TOF MS 기반의 초고속 당쇄 정량 분석 기술이 보다 효과적으로 활용되고 있으며 앞으로도 MALDI-TOF MS 기반 당사슬 분석은 그 적용범위가 확대될 것으로 보인다. 뿐만 아니라, 다양한 질병 진단을 위해 많은 수의 샘플 분석이 필요한 임상 시료 분석에 있어서도 96-well plate MALDI-TOF MS 기반의 대용량 당쇄 분석 시스템은 그 임상 및 질병 진단에 있어서 활용도가 매우 높을 것으로 기대된다[4, 12]. 따라서 질병에 연관된 당단백질을 탐색하고 그것의 질병 특이적인 당사슬 구조 분석 연구를 통하여 신속하고 정확하게 질병을 진단할 수 있는 당사슬 기반 진단 마커 개발이 빠른 시일내에 국내에서도 가능할 것으로 사료된다.

### 감사의 글

본 연구는 김천대학교 교내 연구과제(과제번호 gc17074) 지원으로 수행되었습니다.

## References

- Abou-Abbass, H., Abou-El-Hassan, H., Bahmad, H., Zibara, K., Zebian, A., Youssef, R., Ismail, J., Zhu, R., Zhou, S., Dong, X., Nasser, M., Bahmad, M., Darwish, H., Mechref, Y. and Kobeissy, F. 2016. Glycosylation and other PTMs alterations in neurodegenerative diseases: Current status and future role in neurotrauma. *Electrophoresis* **37**, 1549-1561.
- Angata, T., Fujinawa, R., Kurimoto, A., Nakajima, K., Kato, M., Takamatsu, S., Korekane, H., Gao, C. X., Ohtsubo, K., Kitazume, S. and Taniguchi, N. 2012. Integrated approach toward the discovery of glyco-biomarkers of inflammation-related diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1253**, 159-169.
- Bertozzi, C. R. and Kiessling, L. L. 2001. Chemical glycobiology. *Science* **291**, 2357-2364.
- Briggs, M. T., Condina, M. R., Klingler-Hoffmann, M., Arentz, G., Everest-Dass, A. V., Kaur, G., Oehler, M. K., Packer, N. H. and Hoffmann, P. 2018. Translating N-Glycan analytical applications into clinical strategies for ovarian cancer. *Proteomics Clin. Appl.* e1800099.
- Cowper, B., Li, X., Yu, L., Zhou, Y., Fan, W. H. and Rao, C. M. 2018. Comprehensive glycan analysis of twelve recombinant human erythropoietin preparations from manufacturers in China and Japan. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **153**, 214-220.
- Dell, A. and Morris, H. R. 2001. Glycoprotein structure determination by mass spectrometry. *Science* **291**, 2351-2356.
- Endo, T. 2011. Glycan changes during brain aging and age-associated diseases. *Seikagaku* **83**, 197-204.
- Gaymard, A., Le Briand, N., Frobert, E., Lina, B. and Escuret, V. 2016. Functional balance between neuraminidase and haemagglutinin in influenza viruses. *Clin. Microbiol. Infect.* **22**, 975-983.
- Gong, B., Cukan, M., Fisher, R., Li, H., Stadheim, T. A. and Gerngross, T. 2009. Characterization of N-linked glycosylation on recombinant glycoproteins produced in *Pichia pastoris* using ESI-MS and MALDI-TOF. *Methods Mol. Biol.* **534**, 213-223.
- Helenius, A. and Aebi, M. 2001. Intracellular functions of N-linked glycans. *Science* **291**, 2364-2369.
- Ito, H., Kameyama, A., Sato, T. and Narimatsu, H. 2009. Preparation of a glycan library using a variety of glycosyltransferases. *Methods Mol. Biol.* **534**, 283-291.
- Jeong, H. J., Kim, Y. G., Yang, Y. H. and Kim, B. G. 2012. High-throughput quantitative analysis of total N-glycans by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Anal. Chem.* **84**, 3453-3460.
- Jiang, K., Zhu, H., Li, L., Guo, Y., Gashash, E., Ma, C., Sun, X., Li, J., Zhang, L. and Wang, P. G. 2017. Sialic acid linkage-specific permethylation for improved profiling of protein glycosylation by MALDI-TOF MS. *Anal. Chim. Acta.* **981**, 53-61.
- Kaneshiro, K., Watanabe, M., Terasawa, K., Uchimura, H., Fukuyama, Y., Iwamoto, S., Sato, T. A., Shimizu, K., Tsujimoto, G. and Tanaka, K. 2012. Rapid quantitative profiling of N-glycan by the glycan-labeling method using 3-aminoquinoline/alpha-cyano-4-hydroxycinnamic acid. *Anal. Chem.* **84**, 7146-7151.
- Kim, C. U., Chen, X. and Mendel, D. B. 1999. Neuraminidase inhibitors as anti-influenza virus agents. *Antivir. Chem. Chemother.* **10**, 141-154.
- Kizuka, Y., Kitazume, S. and Taniguchi, N. 2017. N-glycan and Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.* **1861**, 2447-2454.
- Lasswitz, L., Chandra, N., Arnberg, N. and Gerold, G. 2018. Glycomics and proteomics approaches to investigate early adenovirus-host cell interactions. *J. Mol. Biol.* **430**, 1863-1882.
- Lew, W., Chen, X. and Kim, C. U. 2000. Discovery and development of GS 4104 (oseltamivir): an orally active influenza neuraminidase inhibitor. *Curr. Med. Chem.* **7**, 663-672.
- Li, Y., Cao, H., Dao, N., Luo, Z., Yu, H., Chen, Y., Xing, Z., Baumgarth, N., Cardona, C. and Chen, X. 2011. High-throughput neuraminidase substrate specificity study of human and avian influenza A viruses. *Virology* **415**, 12-19.
- Manz, C. and Pagel, K. 2018. Glycan analysis by ion mobility-mass spectrometry and gas-phase spectroscopy. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **42**, 16-24.
- Mastrangeli, R., Satwekar, A., Cutillo, F., Ciampolillo, C., Palinsky, W. and Longobardi, S. 2017. *In-vivo* biological activity and glycosylation analysis of a biosimilar recombinant human follicle-stimulating hormone product (Bemfola) compared with its reference medicinal product (GONAL-f). *PLoS One* **12**, e0184139.
- Matsumoto, K., Shimizu, C., Arai, T., Andoh, M., Katsumata, N., Kohno, T., Yonemori, K., Koizumi, F., Yokote, H., Aogi, K., Tamura, K., Nishio, K. and Fujiwara, Y. 2009. Identification of predictive biomarkers for response to trastuzumab using plasma FUCA activity and N-glycan identified by MALDI-TOF-MS. *J. Proteome Res.* **8**, 457-462.
- Moskal, J. R., Kroes, R. A. and Dawson, G. 2009. The glyco-biology of brain tumors: disease relevance and therapeutic potential. *Expert. Rev. Neurother.* **9**, 1529-1545.
- Muthana, S. M. and Gildersleeve, J. C. 2014. Glycan microarrays: powerful tools for biomarker discovery. *Cancer Biomark* **14**, 29-41.
- Pan, S., Brentnall, T. A. and Chen, R. 2016. Glycoproteins and glycoproteomics in pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* **22**, 9288-9299.
- Pang, X., Li, H., Guan, F. and Li, X. 2018. Multiple Roles of Glycans in Hematological Malignancies. *Front Oncol.* **8**, 364.
- Pomin, V. H., Bezerra, F. F. and Soares, P. A. G. 2017. Sulfated Glycans in HIV Infection and Therapy. *Curr. Pharm. Des.* **23**, 3405-3414.
- Rudd, P. M., Elliott, T., Cresswell, P., Wilson, I. A. and Dwek, R. A. 2001. Glycosylation and the immune system. *Science* **291**, 2370-2376.
- Sears, P. and Wong, C. H. 2001. Toward automated synthesis of oligosaccharides and glycoproteins. *Science* **291**, 2344-2350.
- Sethi, M. K., Kim, H., Park, C. K., Baker, M. S., Paik, Y. K., Packer, N. H., Hancock, W. S., Fanayan, S. and Thaysen-

- Andersen, M. 2015. In-depth N-glycome profiling of paired colorectal cancer and non-tumorigenic tissues reveals cancer-, stage- and EGFR-specific protein N-glycosylation. *Glycobiology* **25**, 1064-1078.
31. Sewell, R., Backstrom, M., Dalziel, M., Gschmeissner, S., Karlsson, H., Noll, T., Gatgens, J., Clausen, H., Hansson, G. C., Burchell, J. and Taylor-Papadimitriou, J. 2006. The ST6GalNAc-I sialyltransferase localizes throughout the Golgi and is responsible for the synthesis of the tumor-associated sialyl-Tn O-glycan in human breast cancer. *J. Biol. Chem.* **281**, 3586-3594.
32. Smith, D. F. and Cummings, R. D. 2014. Investigating virus-glycan interactions using glycan microarrays. *Curr. Opin. Virol.* **7**, 79-87.
33. Song, Y. 2016. Function of membrane-associated proteoglycans in the regulation of satellite cell growth. *Adv. Exp. Med. Biol.* **900**, 61-95.
34. Sprovieri, P. and Martino, G. 2018. The role of the carbohydrates in plasmatic membrane. *Physiol. Res.* **67**, 1-11.
35. Tanaka, T., Yoneyama, T., Noro, D., Imanishi, K., Kojima, Y., Hatakeyama, S., Tobisawa, Y., Mori, K., Yamamoto, H., Imai, A., Yoneyama, T., Hashimoto, Y., Koie, T., Tanaka, M., Nishimura, S. I., Kurauchi, S., Takahashi, I. and Ohyama, C. 2017. Aberrant N-Glycosylation profile of serum immunoglobulins is a diagnostic biomarker of urothelial carcinomas. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, pii: E2632.
36. Terkelsen, T., Haakensen, V. D., Saldoval, R., Gromov, P., Hansen, M. K., Stockmann, H., Lingjaerde, O. C., Borresen-Dale, A. L., Papaleo, E., Helland, A., Rudd, P. M. and Gromova, I. 2018. N-glycan signatures identified in tumor interstitial fluid and serum of breast cancer patients: association with tumor biology and clinical outcome. *Mol. Oncol.* **12**, 972-990.
37. Tian, H., Miyoshi, E., Kawaguchi, N., Shaker, M., Ito, Y., Taniguchi, N., Tsujimoto, M. and Matsuura, N. 2008. The implication of N-acetylglucosaminyltransferase V expression in gastric cancer. *Pathobiology* **75**, 288-294.
38. Varki, A. 2017. Biological roles of glycans. *Glycobiology* **27**, 3-49.
39. Wagner, R., Matrosovich, M. and Klenk, H. D. 2002. Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections. *Rev. Med. Virol.* **12**, 159-166.
40. Wells, L., Vosseller, K. and Hart, G. W. 2001. Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: signal transduction and O-GlcNAc. *Science* **291**, 2376-2378.
41. Yoo, E. S. 2011. Study of specific oligosaccharide structures related with swine flu (H1N1) and avian flu, and tamiflu as their remedy. *J. Microbiol. Biotechnol.* **21**, 449-454.
42. Zaia, J. 2010. Mass spectrometry and glycomics. *OMICS*. **14**, 401-418.
43. Zhang, Y., Yin, H. and Lu, H. 2012. Recent progress in quantitative glycoproteomics. *Glycoconj. J.* **29**, 249-258.
44. Zhang, Z., Wuhrer, M. and Holst, S. 2018. Serum sialylation changes in cancer. *Glycoconj. J.* **35**, 139-160.

## 초록 : 신개념 질병 진단 및 치료 연구에 있어서의 당사슬의 생물학적 역할

김동찬\*

(김천대학교 임상병리학과)

당사슬은 당단백질과 단백질에 결합하며, 일반적으로 세포의 최외각 표면에서 발견된다. O-연결 당사슬과 N-연결 당사슬은 진핵세포에 흔히 존재하는 당사슬이며 원핵세포에서도 발견된다. 세포 표면에 존재하는 당사슬과 주변에 동일한 종류의 세포막에 노출된 당사슬 결합 단백질과의 상호작용, 전혀 다른 종류의 세포와의 상호작용, 또는 질병 유발 균주와 바이러스와의 상호작용은 생물학 및 의생명과학에 있어서 질병원인물질 인식, 세포 이동, 세포간의 결합, 발생, 그리고 감염 등과 같은 과정에 있어서 매우 중요한 역할을 담당한다. 각종 질병 상황에서의 당사슬의 프로파일의 변화와 역할은 당사슬이 질병 진단 마커로 활용할 가능성을 제시한다. 이에 더하여, 기존의 많은 선행 연구들에서, 재조합 단백질 의약품에 결합된 당사슬은 재조합 단백질 의약품의 용해도, 약동역학, 약물 활성, 생체활성, 안전성을 적절하게 유지하고 결정짓는데 중요한 요소가 된다. 게다가, 암의 발생과 전이의 영향으로 인해 당사슬 가지 끝에 결합하는 시알릭산의 당질화 양상의 변화는 세포와 세포간 상호작용, 인식 그리고 면역 반응에 매우 중요한 요소로 작용한다. 본 총설에서는 당사슬의 생물학적인 기능에 대한 전반적인 이해를 돕고, 당질화 현상과 질병 진단 및 질병 치료 기법간의 상호 연관성을 간략히 설명하고자 한다. 추가적으로 혈액 내 혈청에 존재하는 당사슬의 프로파일의 변화를 분석하는 대량효능검색 방법과 이로 인해 유도되는 생화학적 작용 기작을 살펴보았다.