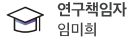


알츠하이머병 치료 및 진단용 신경단백질 발굴



연구책임자
임미희



소속학과
화학과



참여연구원
한지연, 윤지원, 신정철, 남은주,
Tongrui Qian, Yulong Li, 박기영, 이송희



연구실 홈페이지
http://sites.google.com/site/miheelimlab

아밀로이드 가설에 따르면 아밀로이드 베타 단백질의 비정상적인 침적은 신경세포의 사멸을 일으킨다. 아밀로이드 베타 응집체는 섬유화를 거쳐 노인성 플라크의 대부분을 차지하는데, 최근 연구에 따르면 특히 알츠하이머 환자의 플라크에서 고농도의 전이 금속이 검출된다. 이는 금속 이온과 아밀로이드 베타 간의 긴밀한 상호작용 가능성을 시사한다. 금속 이온은 아밀로이드 베타와 상호작용해 단백질의 섬유화를 촉진하며, 특히 산화환원 활성 전이 금속인 구리의 경우에는 활성 산소를 다량 생성해 세포 소기관에 심각한 산화 스트레스를 일으킬 수 있다. 아밀로이드 베타 단백질과 전이 금속은 시냅스(신경세포 접합부)에서 신경전달물질과 밀접하게 상호작용할 수 있으나, 아직 이러한 병적 요인들이 신경전달물질의 구조 및 신호전달 기능에 직접적으로 미치는 영향은 자세히 연구된 바 없다. 본 연구에서는 알츠하이머병 발병 기전 내 신경전달물질의 구조 및 기능 변화에 관련된 새로운 역할을 규명하였다. 알츠하이머의 발병 요소로 여겨지는 구리 이온, 아밀로이드 베타, 금속-아밀로이드 베타 복합체는 소마토스타틴의 자가 응집을 유도했다. 생성된 소마토스타틴 응집체는 수용체에 더이상 결합할 수 없는 것을 증명하였으며, 이는 신경전달물질로서의 본연의 역할을 잃은 것으로 해석되었다 (loss-of-function). 더 나아가, 소마토스타틴 자체 또한 금속의 유무에 따라 아밀로이드 베타의 응집 경로를 바꾸고 독성 개선 효과를 보였다. 본 연구 결과는 알츠하이머 질환의 발병 기전 내 신경전달물질의 새로운 역할을 최초로 제안하였고, 노화에 의한 신경퇴행성 질환의 병적 네트워크를 규명하는 데에 실마리를 제공하였고, 향후 바이오마커 및 치료제 개발에도 크게 기여할 것으로 기대된다

연구배경

알츠하이머병은 가장 흔한 신경퇴행성 질환으로 언어 구사 능력과 기억력 등 전반적인 사고 능력 손상이 대표적인 증상으로 여겨진다. 장노년 인구의 급격한 증가와 기대 수명 연장에 따라 치료제 개발의 중요성이 대두되고 있으나, 현재까지 그 발병 기작조차 명확하게 밝혀지지 않은 실상이다. 아밀로이드 가설에 의하면, 아밀로이드 베타 단백질의 비정상적인 침적이 신경세포 사멸을 야기하는 것으로 알려져 있다. 이에 2021년 미국 식품의약청(FDA)은 아밀로이드 베타 단백질 응집체를 제거한다고 알려진 면역항체 아두카누맙을 조건부 승인하였지만, 아직 그 효능 입증에 관한 문제가 계속해서 제기되고 있다. 비정형 단백질인 아밀로이드 베타 응집체는 체내에서 여러 가지 형태로 존재할 수 있기 때문에 알츠하이머병의 복잡한 기전을 이해하고 치료제를 개발하기 위해서는 새로운 바이오마커를 발굴해야 한다. 아밀로이드 베타 응집체는 섬유화를 거쳐 노인성 플라크의 대부분을 차지하는데, 최근 연구에 따르면 특히 알츠하이머 환자의 플라크에서 고농도의 전이금속이 검출된다. 이는 금속 이온과 아밀로이드 베타 간의 긴밀한 상호작용 가능성을 시사한다. 또한 아밀로이드 베타 단백질과 전이 금속은 시냅스(신경세포 접합부)에서 신경전달물질과 밀접하게 상호작용할 수 있으나, 현재까지 이러한 병적 요인들이 신경전달물질의 구조 및 신호 전달 기능에 직접적으로 어떤 영향을 미치는지는 심도 있게 연구된 바 없다.

연구내용

본 논문은 알츠하이머병 발병 기전 내 신경전달물질의 구조 및 기능 변화에 관련된 새로운 역할을 규명하였다 (그림 1). 알츠하이머의 발병 요소로 여겨지는 구리 이온, 아밀로이드 베타, 금속-아밀로이드 베타 복합체는 소마토스타틴의 자가 응집을 유도했다. 특히 구리 이온의 경우 소마토스타틴의 N 말단과 C 말단에 결합할 수 있으며, 분광학 및 에너지 계산을 통해 구리-소마토스타틴의 배위 구조 및 단백질의 응집 메커니즘을 제시했다. 구리 이온 결합 시 N 말단이 접히면서 페닐알라닌 간의 수소성결합이 증대되거나, 헤어핀 구조 안정화를 통해 평행성 저중합체(parallel oligomer)를 형성할 것으로 예상된다. 알츠하이머 병적 요인으로 인해 생성된 소마토스타틴 응집체는 수용체에 더이상 결합할 수 없는 것을 증명하였으며, 이는 신경전달물질로서의 본연의 역할을 잃은 것으로 해석된다 (loss-of-function, 그림 2). 더 나아가, 소마토스타틴 자체 또한 금속의 유무에 따라 아밀로이드 베타의 응집 경로를 바꾸고 독성 개선 효과를 보였다. 소마토스타틴은 금속-아밀로이드 베타 응집체를 무정형으로 만들어 세포막과의 상호작용을 저해시키고 그에 따라 세포 독성을 완화할 수 있다 (gain-of-function, 그림 3).

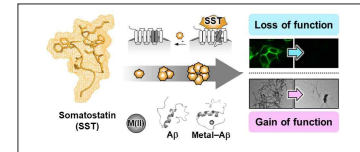


그림 1. 알츠하이머병 발병 요인에 의한 소마토스타틴(SST)의 기능 전환

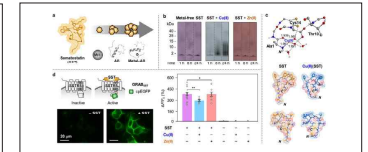


그림 2. 소마토스타틴(SST)의 신경전달물질 기능 상실 (loss-of-function). a, 알츠하이머 병적 요인으로 인한 SST 자가응집 모습도. b, 구리 이온에 의한 SST 응집. c, 구리-SST의 배위 예측 구조 및 N 말단 접힘. d, 금속에 의한 SST 수용체 결합 특이성 저해.

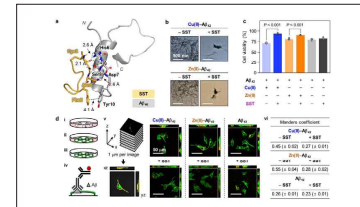


그림 3. 치매 환경 내 소마토스타틴(SST)의 새로운 기능 (gain-of-function). a, SST와 아밀로이드 베타의 도킹 예측. b, 금속-아밀로이드 베타 응집체를 무정형한 형태로 만드는 SST. c, SST의 세포 독성 완화 효과. d, 세포막과 아밀로이드 베타 단백질의 상호작용을 완화하는 SST.

기대효과

본 연구는 알츠하이머병 발병 기작 내 소마토스타틴의 새로운 역할을 최초로 제안했다. 이번 연구 성과는 치매 환경에서는 소마토스타틴과 같은 아밀로이드성 신경전달물질이 세포 신호 전달 대신 신경독성 완화에 일조한다는 사실을 최초로 밝힌 데 그 의의가 있다. 이 연구를 통해 아밀로이드 베타와 금속 등 복잡하게 얽혀있는 치매 네트워크의 새로운 바이오마커를 발굴하는 데에 실마리를 제공할 수 있다. 치매 환자로 인해 발생하는 의료비가 연간 5조에 달하는 점을 고려했을 때 본 연구는 질병의 조기 진단과 예방에 이바지하고 사회경제적 부담을 절감하는 데에 크게 기여할 것으로 기대된다. 또한, synaptopathy(시냅스 병증) 내 아밀로이드 베타, 금속 이온, 신경전달물질의 직접적인 상호작용을 밝힌 최초의 보고로, 향후 신경퇴행성 질환의 치료제 개발에 새로운 패러다임을 도출하는 발판이 될 것이다.

연구성과

[논문] Jiyeon Han, Jiwon Yoon, Jeongcheol Shin, Eunjun Nam, Tongrui Qian, Yulong Li, Kiyoung Park,* Seung-Hee Lee,* Mi Hee Lim* Nature Chemistry 2022, 14, 1021-1030. "Conformational and Functional Changes of the Native Neuropeptide Somatostatin Occur in the Presence of Copper and Amyloid-β"

[홍보] TJB News: 성장 억제 호르몬으로 알츠하이머병 치료제 길 열려

연구비 지원

정부과제(한국연구재단: 리더연구과제, NRF-2022R1A3B1077319; NRF-2021R1A2C3012159; NRF-2018R1C1B6007430)