

단백질 응집제어 기술 : 퇴행성 신경질환과 아밀로이드



백 승 열
서울대학교 공과대학
화학생물공학부
srpaik@snu.ac.kr



이 정 호
서울대학교 공과대학
화학생물공학부
whiteboy@snu.ac.kr

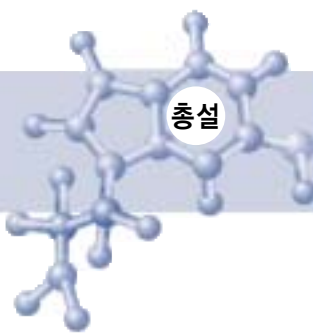
서론

단백질의 비정상적 응집현상은 단백질 연구의 한낱 귀찮은 존재로만 여겨져 왔다. 그러나, 단백질 응집현상이 생물공학 및 의학 관련 산업분야에 경제 및 기술적 부담을 가중시키고 있으며, 특히 노인성 치매, 파킨슨씨병, 광우병 등 다양한 퇴행성 신경질환의 공통된 병리현상으로 알려짐에 따라 단백질 응집에 대한 많은 관심이 대두되기 시작하였다. 뿐만 아니라, 인간유전체 사업의 완결과 함께 포스트게놈 시대에 접어든 오늘날, 유전자 기능을 파악하기 위한 방법으로 수많은 단백질의 유전자 클로닝 및 대장균에서의 과발현이 요구되며, 이 과정에서 나타나는 단백질 응집 현상의 제어책 개발이야말로 21세기 생물공학 및 생명과학에서 극복해야 할 우리의 당면과제라 할 수 있다. 본 원고에서는 단백질 응집현상을 퇴행성신경질환과의 연관성에 주초점을 맞춰 기술하고자 한다.

본론

퇴행성신경질환

노인성치매 (Alzheimer's disease), 파킨슨씨병 (Parkinson's disease), 광우병 (Mad Cow disease; Prion disease), 헌팅톤병 (Huntington disease), 루게릭병 (Amyotrophic lateral sclerosis), Pick's disease 등 대부분의 퇴행성 신경질환들의 공통된 병인으로 신경세포 내외에 걸친 단백질의 비정상적 축적과 그에 따른 단백질 응집 및 침착이 확인되고 있다. 이들 세포 안팎에 형성된 단백질 침착물은 신경세포에 산화적 스트레스를 유도할 뿐아니라, 세포내 단백질 가수분해효소인 proteasome의 활성을 억제함으로써 세포내 단백질의 과축적을 유도하고, 미토콘드리아의 기능을 저하 시키는 등 다양한 효과를 나타냄으로써 궁극적으로는 세포사멸을 유도한다. 점진적으로 진행되며 비가역적 특성을 나타내는 이들 퇴행성질환들에 대해 아직까지 효과적인 제어책이 제시되지는 못하고 있는 실정이다. 현재, 몇몇 질환에 대해서는 의약품이 개발되었으며, 항산화물 처리, 세포이식, 외과적 수술, 재활치료 등 다양한 치료법이 제시되고 있으나, 이 중 대다수가 무시할 수 없는 위험요소와 부작용을 나타내고 있기 때문에 환자에게 큰 도움을 주지 못하고 있다. 앞으로 '단백질 응집의 원인' 과 '사람 개개인에 따라 질환 민



감도에 미치는 유전적 · 환경적 요소' 대한 이해가 수립된다면 더 효과적인 치료가 가능할 것으로 기대된다.

퇴행성신경질환에서 관찰되는 비정상적 단백질응집현상의 주 원인으로 단백질의 잘못된 접힘 현상과 세포내외의 축적에 대한 정확한 원인은 아직 밝혀지지 않고 있으나, 유전적 · 환경적 요인과 개인의 노화가 발병에 중요한 변수가 될 것으로 추측하고 있다. 이들 퇴행성 질환들을 세포수준에서 병리학적 관점으로 드러다 보면 발병에서부터 세포사에 이르기까지 매우 유사한 특성을 나타낸다. 비록, 단백질 응집 자체가 실질적으로 세포독성을 나타내는 것인지 아니면 세포보호기작에 따른 부산물인지에 대한 논쟁이 일고 있으나, 일반적으로 단백질의 잘못된 접힘 (protein misfolding) 현상이 점진적인 신경기능장애와 퇴화의 원인으로 여겨지고 있다.

[1] 노인성치매 (Alzheimer's disease)

노인성치매는 1907년 독일인 의사 Alois Alzheimer에 의해 처음 보고되었으며, 65세 이상 노인인구의 약 5-10% 정도에 영향을 미치는 퇴행성질환이다. 대표적 증세로는 기억력, 인지력, 판단력, 추리력, 언어구사력, 지각능력, 심지어는 감정 등의 점진적으로 감퇴를 들 수 있으며, 궁극에는 인간의 모습을 완전히 상실하게 되는 질환으로 인생을 마무리하는 단계에 겪게 되는 극히 잔혹한 질환이다. 사실상 치매는 우리 개개인과 멀리 떨어져있는 질환이 아니라, 우리 주변에 아주 가까이 있는 질환으로 인식될 필요가 있다. 노인성치매는 미국에서만 매년 360,000 명 가량이 새롭게 발병하고 있으며, 현재 환자가 총 4 백만명에 이르고 있다. 전 세계적으로는 2 천만명 이상이 이 병을 앓고 있을 것으로 추정된다.

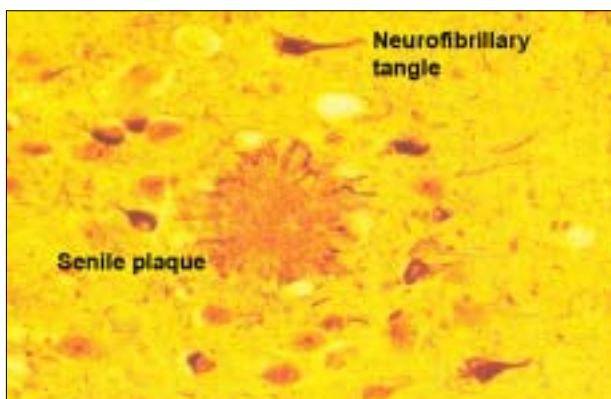


Fig 1. 노인성치매에서 관찰되는 senile plaque와 neurofibrillary tangle

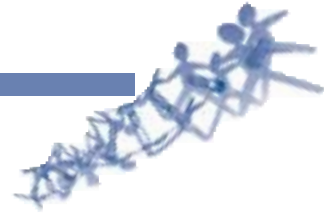
노인성치매 환자의 뇌를 보면, 신경전달물질인 아세틸콜린을 분비하는 신경세포가 선택적으로 퇴화되어 있는 사실을 확인할 수 있다. 특히, 죽어가고 있는 세포 주변에 나타나는 조직변화적 증후로는 세포 밖에서 관찰되는 단백질 침착물인 senile plaque (neuritic plaque)와 신경세포안에서 확인되는 neurofibrillary tangle (NFT)의 출현을 들 수 있다 (Fig. 1).

Senile plaque는 대부분이 약 40-42개의 아미노산으로 이루어진 β -amyloid ($A\beta$) peptide에 의해 형성되어 있으며, NFT는 microtubule 결합단백질인 tau의 과인산화에 따른 세포내 단백질 응집에 의해 만들어진다. 아직까지 이 두 병리적 병변현상이 질환의 원인인지 아니면 단순한 결과물 내지는 부산물인지에 대해 명확한 구분이 이루어지지 못하고 있는 실정이다. 그러나, 이 두 현상에 공통으로 확인되는 비정상적 단백질 응집현상이 질환의 발병 과정과 밀접한 관계를 맺고 있을 것으로 추정되고 있으며, 관련된 증거들이 제시되고 있다.

노인성치매의 발병요인으로는 유전적요인과 환경적요소가 공히 관여할 것으로 추정된다. 노인성치매의 유전학적 연관성은 치매를 앓고 있는 가계에서 확인된 세 종류의 유전자 돌연변이 - β -amyloid precursor protein (APP) gene (chromosome 21), presenilin-1 (PS1) (chromosome 14), 그리고 presenilin-2 (PS2) -에서 확인할 수 있다. 뿐만아니라,

apolipoprotein E (apo E), α -2 microglobulin, very low density lipoprotein receptor, very low density lipoprotein receptor related protein (LRP) 등도 노인성치매 발병의 위험인자인 것으로 알려지고 있다.

APP, PS1, PS2 등은 senile plaque에 침전되는 β -amyloid ($A\beta$)의 생성을 증가시킨다. 간단히 그 과정을 살펴보면, 우선 β -amyloid ($A\beta$) peptide는 세포막을 한번 관통하는 amyloid precursor protein (APP)내에 존재한다. 병리적 상황에서 APP는 β -secretase에 의해 methionine-671이 가수 분해되고, 뒤이어 γ -secretase가 $A\beta$ 의 C-말단을 자름으로써 insoluble β -amyloid peptide가 생성된다. PS1과 PS2는 γ -secretase와 비슷한 기능을 가졌으며, APP를 가수분해하여 $A\beta$ 를 막으로부터 분비할 뿐만 아



니라, Notch receptor로부터 Notch 세포내 영역을 분리함으로써 Notch signalling에 관여한다. PS의 γ -secretase 기능은 단백질 nicastrin과의 복합체 형성으로 이루어진다. PS의 돌연변이 (L166P)는 많은 양의 $A\beta$ 생성을 유도하며, Notch signal도 손상시킨다. 또다른 변이인 D257A는 PS1의 가수분해 활성에 영향을 미친다. 따라서, PS1과 PS2는 노인성치매의 병리현상에 중요한 역할을 담당하고 있으며, 현재 신약개발의 주 대상이 되고 있다.

Microtubule 결합단백질 tau는 NFT의 주요 구성성분이며 주로 축색돌기 (axon)에서 발견된다. 과인산화된 tau는 microtubule과 결합하지 못함으로써 microtubule network를 불안정화 시킨다. 이 결과, axon transport가 손상을 입게 되고, NFT를 생성하여 결국 신경세포의 죽음이 발생된다.

노인성치매 발병의 환경적 요인으로서는 산화적 스트레스가 질환의 전개에 중요한 역할을 할 것으로 보고되고 있다. 사람이 나이를 먹어감에 따라 활성산소 (reactive oxygen species; ROS)가 늘어나며 신경의 퇴화가 야기된다. 철과 알루미늄 같은 미량의 금속 또한 항산화성 세포내 방어기작에 영향을 미칠 수 있다. 비록 아직 정확하게 밝혀지지 않았지만 치매의 신경세포사멸이 cell shrinkage, DNA fragmentation, 그리고 단백질가수분해효소인 caspase의 활성화 등으로 정의되는 아포프토시스 (apoptosis)에 의한 것으로 주장되기도 한다. Plaque나 NFT 안쪽 혹은 근처에 위치하는 반응성이 아주 좋은 유리기 (free radical)들과 $A\beta$ 가 caspase를 활성화시킴으로써 apoptosis를 전개시킬 수 있기 때문이다. 하지만 연령에 따라 천천히 신경세포의 퇴화가 나타나는 것에 대해서는 앞으로 설명이 더 필요할 것으로 생각된다.

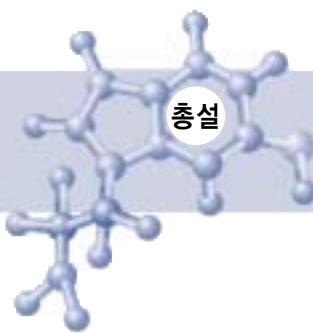
노인성치매의 치료책개발 대상으로는 위에서 제시한 β -amyloid ($A\beta$) peptide의 침전 발생을 들 수 있으며, 이는 치매에서 관찰되는 신경세포 손상의 첫단계로 여겨진다. 따라서 $A\beta$ 생성에 관여하는 3개의 단백질 가수분해효소 즉, α -, β -, γ -secretase는 치매관련 신약개발의 주요 대상이 되고 있다. 또한, 보고에 따르면 비타민 C나 E와 같은 항산화제를 식사를 통해 섭취하면 AD의 위험을 줄일 수 있다고 한다. 하지만, 항산화제를 식이요법으로 섭취하는 것이 치매를 막을 근본적인 대책인지에 대해서는 논란의 여지가 많이 남아있다. 그 외 치료법으로 아세틸콜린 분해효소인

cholinesterase 억제제가 있으며, tacrine, donepezil, rivastigmine, 그리고 galantamine등이 환자의 인식력을 회복하는데 효과를 보이고 있다. 동물을 대상으로 한 실험에서는 면역치료 (immunotherapy) 가능성도 확인할 수 있다. 즉, $A\beta$ 백신을 맞은 동물들은 뇌의 비정상성과 기억력 감퇴에 저항성을 나타냈다. 그리고, 자신의 치매관련 돌연변이 유전자를 자식들에게 대물림하고 싶지 않은 환자들의 경우, preimplantation genetic diagnosis (PGD) 시술이 시행되기도 한다. PGD 시술이란 부모의 손상된 유전자가 태아에게 전달되지 않도록 여러 개의 수정란을 인공 수정하여 선별하는 시술로써 시험관 아기와 비슷하다. 노인성치매를 완치할 치료법이 없으므로 위험성을 안고 있는 부부에게는 아마도 유일한 희망이 될 것이나, 나머지 수정란은 폐기하므로 윤리적 문제를 안고 있다. 병리학적인 이해와 치료법의 발전, 그리고 치매환자들에 대한 관리가 많은 진전을 이루었음에도 불구하고 이 질병에 대한 근본적인 대책이 마련되지 않고 있음은 적지 않은 실망감을 안겨다 준다. 따라서, 노인성치매에 대한 분자수준의 병인을 철저히 규명하고 그에 대한 근본 대책을 마련하는 것이야말로 이 질환을 극복하는데 있어 필수적 과정일 것으로 판단된다.

[2] 파킨슨씨병 (Parkinson's disease)

파킨슨씨병 (PD)는 퇴행성 신경질환 중 두 번째로 흔한 노화관련 late-onset 질환으로 65세 이상 노인의 2% 가량이 이 병을 앓고 있으며, 미국에서만 약 백만명의 환자가 고통 받고 있다. 이 병은 손떨림, 강직증세, 느린운동성 (bradykinesia), 자세의 불안정성등과 같은 운동기능의 장애가 나타나며, 정서불안 및 극도의 공포감등의 정서적 장애가 동반된다. 병의 전개과정이 점진적이며, 병리학적으로 뇌의 흑질영역 내 도파민성 신경세포의 심각한 퇴화 (약 70-80%)가 관찰된다. 이들 세포내에서는 Lewy bodies라고 하는 단백질의 비정상적 침착이 확인된다. 그러나, 도파민세포가 퇴화되는 정확한 원인은 아직까지 밝혀지지 않고 있다.

PD 발병의 유전적 요인에 대해서는 많은 논란이 제기되고 있다. 현재까지 밝혀진 파킨슨씨병 가계에서 관찰되는 돌연변이성 유전자에는 α -synuclein, parkin, 그리고 ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCHL1)등 세 가지가 대표적이다. 우성형질 PD는 α -synuclein 유전자의 변이발생이 원인이며, 열성형질 PD는 parkin 유전자의 변이가 원인인 것으로 파악된다. Parkin 유전자의 경우, 두 개의 대립유전자가 모두 열성일 때도 early-onset 파



킨슨씨병의 위험인자이지만, 둘 중 하나만 열성일 경우 (heterozygous mutation)일 때도 위험인자로 작용한다. 사실상 위에서 제시한 유전적 요인에 의한 PD의 발병은 전체 발병의 극히 일부에 해당하며, PD의 발병 요인 중 대부분은 아직까지 정확히 밝혀지지 않은 환경적 요소가 중요부분을 차지하고 있다.

현재까지 보고된 바에 따르면 PD에서 확인되는 뇌흑질내 도파민성 신경세포의 퇴화는 세포내 단백질응집현상과 밀접한 연관성을 맺고 있음이 증명되고 있다. 예를 들어 sporadic PD의 경우, Lewy body의 주성분으로 α -synuclein 축적이 보고되었으며, 도파민성 신경세포의 선택적 퇴화에 중요한 역할을 할 것으로 추정된다. α -synuclein은 신경전달물질을 함유하는 세포내 vesicle을 보호하고, 이들 vesicle이 cell body로부터 synapse로의 수송을 돕는다. 그러나, 일단 단백질 응집이 일어나기 시작하면 lipid membrane에 구멍을 형성시킴으로써 미토콘드리아 등의 비정상적 활성을 나타내고 세포독성을 유도한다.

PD는 점진적으로 병이 진행되기 때문에 치료가 어렵다. 일단 약물처리, 외과적 방법, 재활의학 등의 3가지 형태의 치료법이 있다. 약물처리 경우에는 일반적으로 levodopa/ carbidopa (dopa decarboxylase inhibitor) 방법이 가장 널리 이용된다. Dopaminergic agonist인 ropinirol이 dopamine 만큼 효과적으로 사용될 수 있으며, 장기간 사용 시에도 안전하다. 또한, amantadine과 같은 비도파민성 약물도 사용되기는 하나, 메스꺼움, 구토, 어지러움, 부종, 고혈압 등 부작용을 동반하는 것이 문제이다. 세포이식수술 (cell transplantation)뿐만 아니라 neurosurgery가 또 다른 선택이 될 수 있으나 앞서 제시한 부작용과 더불어 감염, 우울증, 혼란, 발작 등 심각한 부작용을 가져올 수 있다. PDG에 대해서는 아직 보고된 바 없으나 앞으로 새로운 대안책이 될 수 있을 것이다.

[3] 헌팅턴병과 프라이온

Huntington disease (HD)는 우성의 polyglutamine disorder이다. 질환을 앓고 있는 사람은 난폭하게 손, 발을 떨고, 기억이 불투명하며, 기분이 자주 바뀐다. HD에서는 선조신경세포 (striatal neuron)의 선택적인 손상이 관찰된다. 이것은 huntingtin 유전자 내에 아미노산 glutamine을 encoding하는 codon (CAG)_n가 반복

적으로 발생하는 것과 밀접한 관계가 있다. 즉, 단백질 huntingtin 내 polyglutamine segment가 포함되어 있으며, 이 영역에 의한 단백질의 구조변화가 소뇌의 신경세포에 비정상적 단백질 침착을 형성시킨다. 이렇게 형성된 단백질 침착물은 세포에 산화 및 endoplasmic reticulum 스트레스를 유도하며, proteasome과 미토콘드리아의 기능적 장애를 일으켜 세포를 죽음에 이르게 한다. 하지만, 단백질 응집이 반드시 병리적 유발인자인 것만은 아니다. 몇몇 경우에 있어서는 단백질 응집물이 비기능성 단백질을 붙잡아둠으로써 그것들의 세포독성을 줄이기도 한다. Huntingtin 유전자는 모든 세포에서 발현됨에도 불구하고, striatal neuron에서만 단백질침착이 유도되어 세포독성을 나타내는 것과 관련하여 세포 특이적 임의의 요소가 관여할 것으로 추정된다.

Prion disease는 단백질의 구조변화와 관련하여 발병하는 퇴행성 신경질환의 가장 좋은 예이다. Prion protein (PrP^C)의 돌연변이 (PrP^{Sc})는 단백질의 구조적 변형을 유발하고 단백질들 사이의 자가조립적 상호작용에 의해 단백질 응집물을 형성하며 신경세포의 퇴화를 유도한다. 그 결과 대뇌 피질상에 스펀지와 같은 구멍이 형성되는 현상을 관찰할 수 있으며, 이와 관련된 병변현상이 발생된다 (spongiform encephalopathy). 이와같은 현상이 양, 소, 사람등에서 나타나는 프라이온 질환을 각각 scrapie, Mad-cow disease, Creutzfeldt-Jacob disease등으로 불리고 있다.

위에서 제시한 다양한 퇴행성 신경질환에서는 단백질의 잘못된 접힘에 따른 응집과 침착이 질환의 병리현상의 중심을 차지하고 있다. 그럼에도 불구하고 우리는 아직까지도 단백질의 잘못된 접힘현상의 원인이 무엇이며, 단백질의 응집기작이 무엇이고 응집된 단백질로부터 어떻게 세포독성이 유발되는지에 대한 뚜렷한 답변을 제시하지 못하고 있는 실정이다. 따라서, 본 리뷰에서는 이어서 단백질 응집현상을 소개함으로써 퇴행성 신경질환의 궁극적 제어책 개발에 대한 분자수준의 토대를 제시하고자 한다.

단백질 응집 및 아밀로이드생성

단백질 응집현상은 기본적으로 단백질접힘 (protein folding) 및 안정성 (stability)등과 밀접한 관계를 맺고 있으며, 세포내에서

는 분자샤페론 (molecular chaperone)에 의해 조절되고 있다. 단백질 침착은 정형과 비정형 응집물로 구분되며, 퇴행성 신경질환 등에서 관찰되는 아밀로이드 (amyloid)는 정형응집물 (ordered aggregate)에 해당되고, 단백질을 대장균등에서 과발현시켰을 때 유도되는 내포체 (inclusion body)등은 비정형응집물 (disordered aggregate)의 한 예라 할 수 있다.

단백질응집은 일반적으로 단백질의 접힘 (folding)과 풀어짐 (unfolding) 과정에 존재하는 부분적으로 접힌 중간체 (partially folded intermediate)로부터 비정상적 응집물인 아밀로이드나 내포체등이 유도되는 것으로 알려진다 (Fig. 2). 정상적 세포조건에서는 구조가 풀어지기 시작한 중간체는 분자샤페론의 역할에 의해 원래상태의 자연적 접힘 상태로 되돌아오거나 아니면 26S proteasome system의 활성화에 따른 가수분해에 의해 세포로부터 제거되어야 한다. 만일 그렇지 않을 경우, 이런 중간체들은 자기들만의 자가조립과정을 거쳐 거대한 단백질 응집물로 변형되게 되며, 이는 명백한 세포독성의 원인으로 작용한다.

접힘중간체내에는 부분적으로 단백질 2차구조와 분자내 상호작용을 위한 핵심영역이 존재하며, 이를 제외한 나머지 부분에 한하여 풀어진 구조를 갖는다. 따라서, 단백질 고유구조와 유사한 상태의 중간체는 분자내 구조물의 다양한 상호작용 (기하학적 상보성, 소수성 상호작용, polypeptide 골격상 특징)에 따라 더욱 안정화됨으로써 단백질의 고유구조로 접힘이 이루어진다. 반면 단백질 응집의 경우, 접힘중간체 유도는 단백질 소수성영역의 노출을 초래하며, 그들 영역에 의한 분자간 선택적 상호작용이 단백질 침전의 주원인으로 작용한다. 사실상, 완전히 풀어헤쳐진 구조의 단백

질보다 중간체가 단백질 응집을 더 효과적으로 유도하는 것으로 여겨진다. 왜냐하면, 중간체의 경우 소수성영역이 분자 표면에 영역별로 모여있는 반면, 풀어진 단백질의 소수성 영역은 분자 전반에 분산되어 있으므로 분자간 상호작용을 나타내기에는 효율성이 떨어진다.

단백질 응집에 영향을 미치는 인자들로는 단백질 (중간체)농도, 단백질내 아미노산서열, pH, 온도, 용액의 이온세기, 공존용질 (단백질 리간드, 단백질 변형제), 분자샤페론 등을 들 수 있으며, 이들은 단백질의 접힘중간체를 유도하고 안정화시킴으로써 단백질 응집형성에 영향을 미친다.

[1] Inclusion bodies

내포체 (inclusion body)는 단백질의 세포내 과발현에 따라 세포의 종류 (원핵 및 진핵세포)에 상관없이 형성되는 단백질 응집물로서 단백질 농도에 비례하여 만들어진다. 내포체 형성에 미치는 요인으로는 단백질의 지나치게 높은 농도, 세포질내의 환원적 환경, 단백질생합성후변형의 결여, 분자샤페론 및 효소등과의 잘못된 상호작용 등을 들 수 있다. 내포체 형성은 단백질 접힘중간체 및 풀어진 구조물의 비특이적 분자간 상호작용에 따라 형성되는 것으로 추정되고 있다. 그러나, 내포체의 근본적이고 실질적인 중요성에도 불구하고 내포체 형성 단백질의 구조적 특징이나 형성 메커니즘에 대해서는 알려진 바가 그리 많지 않다. 특히, 재조합단백질의 과발현에 따른 내포체 형성과 단백질의 자연구조유도 (renaturation)는 더욱 많은 연구를 요구하고 있다고 할 수 있다. 따라서, 내포체형성은 생명공학과 단백질 제약분야 발전의 커다란 걸림돌이 되고 있다.

[2] Amyloid

아밀로이드란 수용성단백질이 다양한 생화학적 조건에 의해 비수용성 특성을 나타냄으로써 단백질간 특이적 상호작용에 의해 형성된 섬유상 구조물을 의미한다. 이 아밀로이드가 바로 위에서 제시한 다양한 퇴행성 신경질환에서 관찰되는 공통된 단백질 응집물에 해당한다. 비록 각 질환의 아밀로이드 형성에 참여하는 단백질은 서로 다르더라도 결과물인 아밀로이드는 공통된 특성을 나타낸다. 일반적으로 아밀로이드는 cross beta-sheet 구조를 보임으로써 단백질들이 섬유축에 대해 직각으로 위치한다. 이렇게 형성된

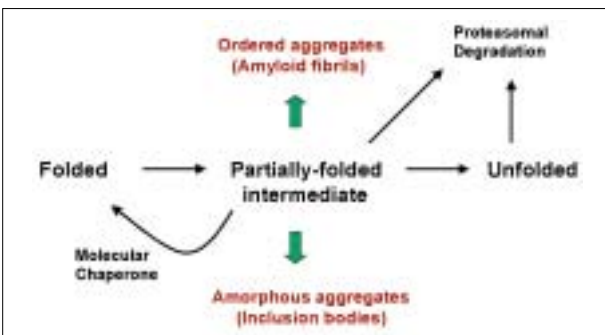
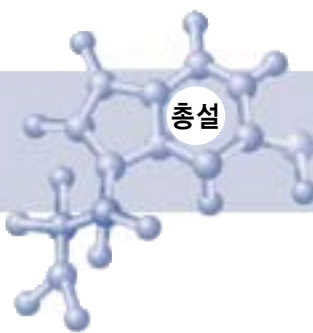


Fig 2. 단백질의세포내접힘과정과단백질응집물 형성



섬유상 구조물의 폭은 약 7-12 nm 가량에 해당한다 (Fig. 3).

사실상, 이와같은 아밀로이드의 형성기작에 대해서는 알려진 바가 많지 않으며, 단백질 농도, 단백질의 특이적 가수분해, 돌연변이, 그 외 다수의 불명확한 인자 등의 조합에 의해서 응집현상이 가속화 될 것으로 추정된다. 특히, 응집동력학을 분석할 경우, 응집과정의 핵의 존재를 의심하게 되며 그에 따라 응집물 형성이 촉진되는 것을 확인할 수 있다. 단백질의 높은 농도는 이 과정에서도 중요한 역할을 담당한다. 한 가지 명확한 것은 아밀로이드 형성은 단백질 접힘중간체에 의해 형성되는 구조물로 일종의 단백질의 disorder-to-order transition의 산물로 판단된다.

이런 아밀로이드가 세포독성을 나타내는 기작에 대해서는 산화-환원성 전이금속 (철, 구리) 등의 아밀로이드 흡착과 그에 따른 활성산소의 생성이 세포 사멸의 원인이라는 가설과 아밀로이드 생성과정의 중간산물인 소수의 단백질이 결합된 중합중간체 (oligomeric intermediate)가 세포막 또는 세포내 미토콘드리아 내막에 구멍을 형성시킴으로써 세포독성을 유도한다는 가설 (toxic intermediate hypothesis) 등 두 가지 대표적 모델이 제시되고 있다.

따라서, 아밀로이드 형성원리를 분자수준에서 이해하고 이를 제어하는 방법을 개발하는 것은 위에서 제시된 퇴행성 신경질환에 대해 근본적으로 대처하는 예방 및 치료책 개발의 좋은 밑거름이 될 것으로 여겨진다. 또한, 단백질 응집원리의 이해는 아밀로이드 형성 뿐만 아니라, 단백질 과발현에 따른 내포체 형성과정에도 적용함으로써 생물공학 및 단백질 의약품 개발의 걸림돌을 극복하는

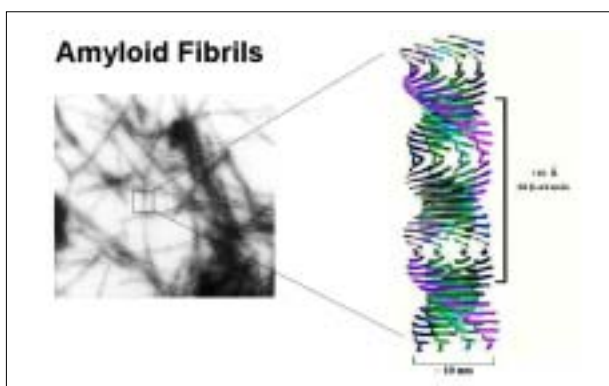
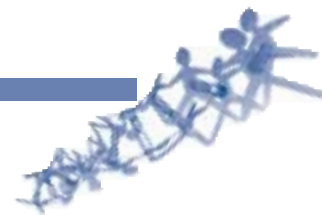


Fig 3. 파킨슨씨관련단백질 α -synuclein의 아밀로이드 구조물

초석을 마련할 것으로 기대되고 있다.

참고문헌

1. Pepys, M. B., 2006, Amyloidosis, Annu. Rev. Med. 57:223-41.
2. Takuma, K., Yan, S. S., Stern, D. M. and Yamada, K., 2005, Mitochondrial Dysfunction, Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Alzheimer's Disease, J. Pharmacol. Sci. 97:312-16.
3. William, R. and Markesbery, M. D., 1999, The Role of Oxidative Stress in Alzheimer Disease, Arch. Neurol. 56:1449-52.
4. Aliev, G., Smith, M. A., Sevidove, D., Neal, M. L., Lamb, B. T., Nunomura, A., Gasimov, E. K., Vinters, H. V., Perry, G., LaManna, J. C. and Friedland, R. P., 2002, The Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Cerebrovascular Lesions in Alzheimer's Disease, Brain Pathol. 12:21-35.
5. Robinson, S. R. and Bishop, G. M., 2002, $A\beta$ as a bioflocculant : implications for the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease, Neurobiol. Aging 23:1051-72.
6. Stefani, M., 2004, Protein misfolding and aggregation: new examples in medicine and biology of the dark side of the protein world, Biochim. Biophys. Acta, 1739(1):5-25.
7. Selkoe, D. J., 2001, Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy, Physiol. Rev., 81:741-66.
8. Varadarajanb, S., Yatinb, S., Aksenovac, M. and Butterfieldb, D. A., 2000, Alzheimer's Amyloid β -Peptide-Associated Free Radical Oxidative Stress and Neurotoxicity, 130(2-3):184-208.
9. Hardy, J. and Selkoe, D. J., 2002, The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics, Science, 297(5580):353-6.
10. Wolfe, M. S., Xia, W., Ostaszewski, B. L., Diehl, T. S., Kimberly, W. T. and Selkoe, D. J., 1999, Two



- transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and γ -secretase activity, *Nature*, 398:513-7.
11. Morris, M. C., Beckett, L. A., Scherr, P. A., Hebert, L. E., Bennett, D. A., Field, T.S. and Evans, D. A., 1998, Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease, *Alzheimer Dis. Assoc. Dis.*, 12(3):121-6.
 12. Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Iorio, G. D., Golbe, L. I. and Nussbaum, R. L., 1997, Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease, *Science*, 276(5321):2045-7.
 13. Forno, L. S., 1996, Neuropathology of Parkinson's disease, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 55:259-72.
 14. Gai, W. P., Yuan, H. X., Li, X. Q., Power, J. T., Blumbergs, P. C. and Jensen, P. H., 2000, In situ and in vitro study of colocalization segregation of α -synuclein, ubiquitin, and lipids in Lewy bodies, *Exp. Neurol.*, 166:324-33.
 15. Spillantini, M. G., Schmit, M. L., Lee, V. M.-Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R. and Goedert, M., 1997, α -Synuclein in Lewy bodies, *Nature*, 388:839-40.
 16. Spillantini, M. G., Crowther, R. A., Jakes, R., Hasegawa, M. and Goedert, M., 1998, α -synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies form Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:6469-73.
 17. Valente, E. M., Abou-Sleiman, P. M., Caputo, V., Muqit, M. M. K., Harvey, K., Gispert, S., Ali, Z., Turco, D. D., Bentivoglio, A. R., Healy, D. G., Albanese, A., Nussbaum, R., González-Maldonado, R., Deller, T., Salvi, S., Cortelli, P., Gilks, W. P., Latchman, D. S., Harvey, R. J., Dallapiccola, B., Auburger, G. and Wood, N. W., 2004, Hereditary Early-Onset Parkinson's Disease Caused by Mutations in PINK1, *Science*, 304(5674):1158-60.
 18. Ramsden, D. B., Parsons, R. B., Ho, S. L. and Waring, R. H., 2001, The aetiology of idiopathic Parkinson's disease, *J. Clin. Pathol.*, 54:369-80.
 19. Kaakkola, S., 2000, Therapeutic Use and Potential of COMT Inhibitors in Parkinson's Disease, *Drugs*, 59:1233-1250.
 20. Ferrante, R. J., Kowall, N. W., Beal, M. F., Richardson Jr, E. P., Bird, E. D. and Martin, J. B., 1985, Selective sparing of a class of striatal neurons in Huntington's disease, *Science*, 230:561-73.
 21. Prusiner, S. B., 1996, Molecular biology and pathogenesis of prion diseases, *Trends Biochem. Sci.*, 21(12):482-7.