

2014 노벨상에세이 경연대회 응모작 (예시)

응모 분야	노벨생리의학상
추천 대상자	Franz-Ulrich Hartl

단백질은 복잡한 기능을 수행하는 3차원적 구조물이다.

눈에 보이지도 않는 미세한 세균부터 우리 인간까지, 살아있는 생명체는 모두 단백질이라고 하는 작은 구조물을 바탕으로 이루어진다. 무수히 많은 작은 부속들이 모여 거대하고 복잡한 로켓을 이루듯, 단백질은 아미노산이라고 하는 가장 기본적인 단위물질로부터 합성되는 고분자 덩어리이며, 생명체가 살아가는데 필요한 기능을 충실히 수행해 나간다. 단백질은 유전정보를 받은 아미노산이 긴 기차처럼 차례대로 연결되어 생성되지만, 살아있는 모든 생명체의 구조가 긴 직선이 아닌 3차원의 입체구조를 이루듯, 단백질도 입체적인 구조물을 만들어야 비로소 제 기능을 할 수 있게 된다. 얼핏 보기엔 너무도 당연해 보이는 이 아이디어는 미국의 과학자인 Christian Anfinsen이 ribonuclease라고 하는 단백질의 입체구조를 완전히 해체하였다가 다시 형성 시켜 보임으로써 증명이 되었고 그 공로로 1972년에 노벨상을 수상하게 되었다 [1]. Anfinsen의 아이디어는 긴 사슬 형태로 연결되어 있는 아미노산의 서열자체로부터 이미 단백질의 3차원 구조는 결정되어 있으며, 이 연속해 있는 아미노산 간의 상호작용에 의해 자발적으로 덩어리 형태의 3차원적 구조물을 만든다는데 그 초점이 맞춰져 있다. 이후 많은 과학자들이 Anfinsen처럼 제 기능을 갖춘 단백질을 실험실에서 만들어보려는 시도를 했으나, ribonuclease처럼 크기가 작고 구조적으로 단순한 단백질이 아닌 경우 외에는 모두 실패하고 만다. 그렇다면 크기가 크고 복잡한 단백질들이 제 기능을 할 수 있도록 입체구조를 형성하기 위해서는 유전 정보 외에 어떤 다른 조건이 필요하며 어떤 과정을 거쳐 일어나는가? 그에 대한 답을 풀어낸 사람이 바로 독일의 과학자 프란츠-울리히 하틀이다.

프란츠-울리히 하틀: 단백질 접힘 과정을 규명한 과학자

프란츠-울리히 하틀은 1957년에 독일의 에센에서 태어났다. 전기엔지니어인 아버지와 과학교사인 어머니 사이에서 자란 하틀은 자연스럽게 생물학에 큰 관심을 가지게 되었고 하이델베르그 의과대학에 진학하여 의학도로서의 공부를 시작한다 [2]. 졸업논문을 쓰기위해 생화학 연구를 시작한 그는 결국 뮌헨대학에 있는 저명한 생화학자인 월터 뉴퍼트의 눈에 띄게 되었고 의대를 졸업하자마자 임상의로서의 수련대신 뉴퍼트의 실험실에서 포스트닥으로 본격적인 연구를 시작하게 된다. 당시 뉴퍼트의 실험실에서는 리보솜에서 합성된 불안정한 상태의 사슬단백질이 어떻게 미토콘드리아로 이동하여 완전한 입체적 구조를 형성하는가에 대한 연구가

진행 중이었다.

유전자로부터 정보를 받은 RNA는 리보솜이라는 세포내 소기관에서 각각의 아미노산을 붙여 긴 사슬형태의 단백질을 만들게 된다. 이 사슬형태의 단백질은 또 다른 세포내 소기관인 미토콘드리아로 이동한 후 접힘 현상 (folding)을 통해 비로소 3차원적 구조를 형성하게 되는데, 리보솜으로부터 미토콘드리아로 이동하는 과정을 도와주는 단백질이 바로 Hsp70 (heat shock protein 70) 이라는 단백질이다. 이와 같은 연구결과는 하틀이 본격적으로 연구를 시작하기 전인 1970년대에 이미 밝혀졌었고, 뉴퍼트의 실험실에서 일을 시작할 무렵에는 이 Hsp70이 스트레스와 같은 자극에 의해 급격히 양이 늘어난다는 사실이 발견되었다. 그러나 미토콘드리아로 이동한 사슬형태의 신생 단백질에 어떤 일이 벌어지는지, 어떤 과정을 거쳐 완전한 입체구조를 형성하는지는 여전히 수수께끼로 남아있었다.

프란츠-알릭 하틀의 업적을 이야기 할 때 반드시 빠지지 않고 등장하는 사람이 또 하나 있다. 바로 미국의 과학자인 아더 홀위치이다. 만일 하틀이 노벨상을 받게 된다면 반드시 홀위치와 공동 수상을 하게 될 것이라는 건 자명한 사실이다. 하틀과 마찬가지로 홀위치 역시 의과대학을 졸업하고 소아과 의사로 수련을 마친 의사였으나 임상의 대신 유전학을 연구하는 과학자의 길을 택했다. 홀위치의 연구 분야는 ornithine carbamoyltransferase (OTC) 라고 하는, 세포내 독성물질을 처리하는 효소가 연관된 유전병이었다. 홀위치는 당시로서는 최첨단으로 꼽히던, 효모를 이용하여 유전자를 조작하고 그 결과를 탐색하는 방식의 기법을 통해 OTC 가 세포질에서 정상적으로 합성되더라도 제 기능을 하기 위해서는 미토콘드리아로 이동한 후에 완전한 입체구조를 형성해야만 가능하다는 사실을 발견 한다 [3].

미토콘드리아와 관련된 홀위치의 연구결과를 눈여겨봤던 뉴퍼트는 그를 뮌헨으로 초청해서 하틀 과의 공동연구를 제안한다. 그리고 이 ‘세기의 협력’을 통해 홀위치의 효모 유전체 검색기법과 하틀의 전통적인 분자 생물학 테크닉이 만나 Hsp60 이라고 하는 새로운 단백질을 발견하게 된다. 훗날 최고의 생명과학자들에게 주어지는 권위 있는 상중의 하나인 쇼-프라이즈 의 수상소감에서 홀위치는 하틀과의 공동연구는 ‘짜릿한’ 협력관계였으며 거의 매일 밤새도록 그로-대화 (‘Gro-speak’; 그들이 함께 연구한 단백질인 GroEL에서 따옴)를 나누었다고 회상할 만큼, 그들 개인에게 있어서나 연구라는 측면에서나 두 과학자에게 지대한 영향을 미친 협력이었음을 알 수 있다.

그렇다면 하틀과 홀위치가 발견한 Hsp60 이란 무엇인가?

Hsp60에 대해 얘기하기에 앞서 잠시 ‘분자 도우미-쉐퍼론 (molecular chaperone)’에 대해 짚고 넘어가야 할 필요가 있다. 하틀과 홀위치의 발견에 중요

한 밑거름이 된 연구는 바로 Ellis와 Georgopoulous가 발견한 분자 쉼퍼론이다. 홀위치의 주요 무기가 효모 유전체 검색 기법이라면 Ellis와 Georgopoulous 는 대장균 유전체 검색 기법을 이용하여 박테리아에 존재하는 Gro-EL이라고 하는 분자 쉼퍼론을 발견한다. 분자 쉼퍼론의 역할은 이름처럼 세포내에서 단백질이 3차원 구조를 형성하는 과정을 촉매하는 역할을 한다. Ellis 와 Georgopoulous는 최초로 Gro-EL과 관련된 단백질들의 유전자 염기서열을 발견하고 분자 쉼퍼론이라는 용어를 만들었다 [4]. 이렇게 긴 아미노산의 사슬로부터 온전한 기능을 갖는 단백질이 형성되기까지의 과정에 필요한 도우미들-분자 쉼퍼론-의 정체가 속속들이 드러나고 있었으나, 문제는 이 쉼퍼론 들이 어떤 작용기전을 통해 단백질이 접히는 과정을 돕는지 아무도 풀어내고 있지 못하던 상황이었다. 단순히 쉼퍼론의 존재만으로는 Anfinsen의 가설처럼 자발적으로 단백질이 접히지는 않는다는 것을 다들 이미 실험을 통해 알고 있었다.

이즈음 하틀과 홀위치는 mif4라고 불리는 재미난 돌연변이를 발견한다. 이 돌연변이의 특징은 합성된 신생단백질이 미토콘드리아로 흡수되어 필요 없는 부분이 제거되는 과정은 일어나지만 정상적인 기능과 입체구조를 갖는 단백질로 형성되지는 못한다는 점이다. 흥미롭게도 이 mif4에서 돌연변이가 일어난 부분이 바로 박테리아의 GroEL에 해당하는 Hsp60을 생성하는 유전자였다. 하틀과 홀위치는 이제 박테리아가 아닌 정상세포의 미토콘드리아 내에도 분자 쉼퍼론이 존재한다는 사실을 알게 되었다 [5]. 문제는 어떤 과정을 거쳐 단백질이 제 모습을 드러내느냐 하는 것을 밝히는 일이다.

과학자들이 어떤 현상을 연구할 때 가장 많이 쓰는 방법 중 하나는 본보기가 되는 모델 시스템을 이용하는 것이다. 증명하고자 하는 가설이 있으면 영향을 줄만한 외부 요인들을 최대한 줄이고 가장 단순한 예가 될 수 있는 모델 시스템을 찾아, 거기서부터 필요한 실험을 수행하여 가설에 맞는 결과가 관찰되는지를 확인한다. 하틀과 홀위치가 사용한 모델시스템은 dihydrofolate reductase (DHFR)이라고 하는 비교적 단순한 구조를 갖는 단백질이었다. 이 모델에서 특이한 점은 Anfinsen의 실험처럼 DHFR도 시험관 상에서는 자발적인 접힘 현상이 일어나는데 따로 분리된 미토콘드리아 내에서는 이 현상이 일어나지 않는다는 것이다. 미토콘드리아내로 흡수된 DHFR은 Hsp60과 결합하여 비교적 불안정한 상태를 유지하는데 놀랍게도 여기에 ATP를 추가하면 Hsp60이 떨어져 나가면서 안정한 입체구조로 접히는 것을 관찰하였다 [6]. 즉, 단백질의 접힘은 에너지에 의존해서 일어나는 과정이며, 이는 단백질 접힘 현상이 자발적으로 일어난다는 Anfinsen의 가설을 완전히 뒤집는 결과이기도 했다.

이후로 1997년까지 약 10년 동안 하틀과 홀위치는 공동연구를 통해 미토콘

드리아 내부로 단백질이 이동하여 제 기능을 갖는 입체구조로 접히는 전체 과정을 완벽하게 밝혀내게 된다. 초기의 연구에서 발견했던 Hsp60/GroEL 외에도 수송에 관여하는 Hsp70와 단백질 접힘 과정의 조절단백질인 DnaJ, GroE, GroES까지 차례로 밝혀내고 그 과정을 하나의 경로로 확립하게 된다 [7]. 에너지에 의존하는 대부분의 생화학적 현상들이 그러하듯 Hsp60역시 ATP의 결합에 따라 거대한 원통 형태의 구조에 변형이 일어나게 된다. 즉, ATP의 결합과 분해과정에 따라 신생 단백질이 결합할 수 있는 부위가 노출되고 여기에 신생단백질이 결합하고 나면 또 다시 구조적 변화가 일어나고 신생단백질이 제 기능을 할 수 있는 온전한 단백질이 될 수 있도록 접힘 현상을 유도하게 되는 것이다. 이 과정에는 전통적인 분자생물학적 실험과 엑스레이를 이용한 결정 구조 확인 실험 [8] 외에도 당시로서는 최첨단이었던 전자현미경을 도입하여 실제 단백질 접힘이 일어나는 복합체의 구조변화를 눈으로 확인할 수 있었고 [9], 이와 같은 연구결과는 다양한 연구팀과의 공동연구 없이는 거의 불가능한 일이었다.

홀위치와의 공동연구가 진행되던 동안 하틀은 뉴퍼트의 실험실에서 미국 뉴욕에 있는 슬론-케터링 암센터에 부교수가 되어 이동하게 된다. 그리고 1994년에는 생명과학 연구자들에게 가장 든든한 재정지원과 함께 최고의 영예로 꼽히는 하워드-휴즈 의학 연구자로 선정이 된다. 그리고 Hsp60/GroEL과 관련된 연구가 거의 완성단계에 이르렀던 1997년에는 모국인 독일의 막스-플랑크 연구소의 생화학부 연구소장이 되어 다시 독일로 돌아가게 된다.

Hsp60 이후

단백질 접힘 과정에 이상이 생기면 생성된 단백질이 정상적인 기능을 할 수 없다. 대부분의 접힘 과정에 관련된 유전병들은 치명적인 경우가 많다. 홀위치가 연구했던 OTC 결합 유전병에 걸리면 세포내 독성 노폐물을 처리하지 못하기 때문에 태어나자마자 죽는 경우가 많다. 소아과 전문의였던 홀위치가 왜 OTC를 연구주제로 선택했는지 짐작할 수 있는 부분이다. 반면 정상적인 사람들도 나이가 들어감에 따라 단백질 접힘 과정에 문제가 생길 수 있다. 지금까지의 연구결과에 따르면 나이가 들수록 분자체퍼론의 기능이 점점 저하되고, 그 결과로 비정상적인 단백질 접힘이 일어나며, 이렇게 축적된 비정상적인 단백질들이 세포에 쌓임으로써 세포를 파괴하는 현상이 일어난다고 한다. 잘못 접힌 단백질 (misfolded proteins)이 신경세포에 축적되어 발병하게 되는 알츠하이머성 치매, 파킨슨병 등 대부분의 퇴행성 뇌질환이 여기에 속한다. 특히 요즘과 같은 노령화 사회에 전 세계적으로 퇴행성 뇌질환에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있긴 하지만, 퇴행성 뇌질환 치료제 개발까지는 아직 요원한 듯 보인다. 퇴행성 뇌질환 연구에 있어서 가장 큰 장애물은 체퍼론의 기능을 약화시키는 요인들이 정확히 어떤 것들인지, 체퍼론의 기능

이 약해지기까지 걸리는 시간이 어느 정도인지, 그리고 이렇게 생성된 잘못 접힌 단백질들이 어떤 원리로 세포를 파괴하는지에 대해 아직까지 밝혀진 것들이 많지 않다는 점이다.

독일로 돌아간 하틀이 현재까지 진행하고 있는 연구는 나이가 들어 약해진 쉐퍼론의 기능을 다시 정상으로 되돌릴 방법이 없는지 찾는 것이다. 쉐퍼론은 외부의 자극과 스트레스에 반응해서 활성이 증가하는 특징이 있다. 그래서 애초에 heat shock protein이라고 불리게 되었다. 하틀은 만일 우리가 쉐퍼론을 자극해서 활성을 높일 수 있는, 스트레스가 아닌 다른 요소들을 발견할 수 있다면 퇴행성 뇌 질환과 같은 질병들을 치료할 길이 열릴 수 있다고 이야기한다 [10].

하틀과 홀위치의 연구 결과를 통해 단백질이 제 기능을 하기 위해서는 어떤 과정을 통해 입체적 구조를 이루는지가 밝혀졌으며, 오늘날 생화학을 공부하는 전 세계 대부분의 학생들은 Hsp60/GroEL이 어떻게 신생단백질과 결합하고 접힘 현상이 일어나는지를 교과서를 통해 접한다. 수많은 질병이 단백질 접힘 현상과 연관되어 있으며, 그 치료법을 찾기 위해 지금 이 시간에도 하틀은 독일에 있는 자신의 연구실에서 쉐퍼론의 기능을 조절할 수 있는 방법에는 무엇이 있는지 동료연구원들과 토론하고 있을 것이다. 어쩌면 쉐퍼론의 기능을 조절하고 퇴행성 뇌 질환을 치료할 수 있는 길을 찾게 될 사람은 하틀이 아니라 다른 과학자가 될지도 모른다. 그러나 하틀의 연구결과 없이는 결코 이뤄질 수 없는 꿈이라는 걸 잊어서는 안 된다. 그래서 나는 프란츠-얼릭 하틀을 올해의 노벨-생리의학상 수상자로 다시 한 번 추천하면서 글을 맺고자 한다.

[참고문헌]

1. (a) *J. Biol. Chem.* **1961**, *236*, 422-424; (b) *J. Biol. Chem.* **1963**, *238*, 2593-2594; (c) *Science* **1973**, *181*, 223-230
2. The Shaw prize 2012년도 수상소감 (<http://www.shawprize.org/en/shaw.php?tmp=3&twoid=92&threeid=209&fourid=350&fiveid=171>)
3. *J. Cell. Biol.* **1987**, *105*, 669-677
4. (a) *Nature* **1987**, *328*, 378-379; (b) *Nature* **1988**, *333*, 330-334; (c) *J. Mol. Biol.* **1973**, *76*, 61-87
5. (a) *Nature* **1989**, *337*, 620-625; (b) *Cell* **1986**, *47*, 939-951
6. *Nature* **1989**, *341*, 125-130
7. (a) *Nature* **1992**, *356*, 683-689; (b) *Nature* **1994**, *370*, 111-117
8. (a) *Nature* **1994**, *371*, 578-586; (b) *Nature* **1997**, *388*, 741-750
9. *EMBO J.* **1992**, *11*, 4767-4778
10. 미국특허 "Heat shock protein-based vaccines and immunotherapies" 특허번호 US6673348 B2