

P82

소포체 molecular chaperone ERp29의 기능연구

박수정¹ · 주은경² · 유관희² · 권오유¹

¹충남대학교 의과대학 해부학 교실

²충남대학교 자연과학대학 생물학과

염색체 DNA에 1차원적으로 저장되어 있는 유전정보는 단백질 폴딩의 정확도와 효율에 따라서 3차 구조의 생리적으로 활성이 있는 단백질로 해독된다. 전체 단백질의 약 80%를 차지하는 분비단백질과 막단백질은 소포체에서 번역후모식과정(post-translational modification)을 거치면서 생리적으로 활성이 있는 분자로 합성된다. 번역후 모식과정에는 당화(glycosylation), 황화(sulfination), oligomerization 등이 있다. 소포체의 가장 중요한 기능중의 하나는 단백질이 올바르게 폴딩(folding)될 수 있는 환경을 제공해 주는 것이다. 소포체에는 GRP94, ERp72, Bip, Calnexin 그리고 PDI 등 여러 가지 소포체 단백질들이 존재하고 있어 분비 및 막단백질들이 적당하게 폴딩할 수 있도록 도와주는 역할을 한다. 소포체 스트레스(ER stress) 동안에 이들 분자샤페론들은 잘못 폴딩된 단백질들이 ER lumen에 쌓이는 것에 대응하여 발현이 증가한다. 소포체에서 단백질 수송에 결합있는 질병을 ER storage diseases (ERSD) 라고 한다.

ERSD는 여러 가지 질병의 병리생리학적인 측면을 제공할 수 있다. 이 질병은 유전적이거나 혹은 생리적인 원인으로 소포체에서 단백질이 적절하게 폴딩되어 분비되지 못하고 소포체내에 쌓여 세포독(cytotoxin)으로 작용하여 일어나는 질병이다. 지금 까지 보고된 ERSD에는 congenital hypothyroidism (thyroglobulin deficiency, thyroid peroxidase deficiency, thyroxine binding globulin deficiency), diabetes insipidus (vasopressin precursor defect, vasopressin V2-receptor defect, aquaporin defect), osteogenesis imperfecta (type I, II, IV procollagen deficiency), lipid disorders (LDL receptor deficiency, microsomal triglyceride transfer protein deficiency, lipoprotein lipase deficiency, lipoprotein defect), diabetes mellitus

(insulin receptor defect), growth disorders (GH receptor defect), primary hypoparathyroidism (preproparathormone defect), parkinsonism (parkin associated), and albinism (tyrosinase deficiency) 등이 있다.

갑상선 기능저하증 (hypothyroidism)의 치료방법을 모색하기 위하여 DD-PCR을 수행하여 몇몇 candidate를 얻을 수 있었다. 이 candidate들은 모두 갑상선 자극 호르몬 (thyroid-stimulating hormone)에 의하여 조절되며, 대부분의 candidate가 세포질에 존재하는 단백질이었고 ERp29 만이 소포체에 존재하는 단백질이었다. ERp29를 갑상선세포 FRTL-5 세포에서 클로닝하였고, ERp29의 cDNA는 260개의 아미노산을 인코딩하고 있으며 분자량은 약 29 kDa이며 pI 5.6 이다. ERp29의 cDNA는 여러 가지 포유류의 종에 걸쳐 보존되어 있으며 약 90%의 단백질서열이 동일하다. ERp29는 N-terminus에 signal peptide와 C-terminus에 ER retention signal인 KEEL 서열이 존재한다. 수많은 생화학적인 연구의 진전에도 불구하고 ERp29의 세포내 기능을 밝혀지지 않았다. 그러나 여러 가지 ER stress에 의하여 ERp29의 발현이 증가한다. ERp29가 단백질폴딩과 스트레스에 대한 방어기작에 있어 기능을 한다는 것을 추론할 수 있게 한다.

ERp29의 발현은 갑상선세포에서 갑상선 자극 호르몬에 의해서 조절되고 다른 생장인자 (insulin, transferrin, hydrocortisone)에 의하여는 조절되지 않는다. 그리고 ERp29의 mRNA는 전사단계에서 조절된다. 갑상선 호르몬의 전구물질인 thyroglobulin (Tg)의 발현이 ERp29를 과발현한 FRTL-5 세포에서 약 33%가 증가하였다. ERp29는 Tg와 약하게 상호작용을 하였다. 그리고 다른 ER chaperone의 발현이 증가하였다. 이들 ER chaperone 들은 ERp29와도 상호작용을 하였다. 세포들이 ER stress에 의하여 UPR(unfolded protein response) 상태가 유도되게 되면 ERp29가 ER stress signaling의 key molecule인 PERK와도 상호작용 하였다. 이로써 ERp29가 세포내에서 ER chaperone의 modulator 역할을 함을 추측할 수 있다.