

## 효모 미토콘드리아 단백질의 시스템 분석

최 중 순  
한국기초과학지원연구원



**인간** 미토콘드리아의 예측 가능한 단백질의 50%는 실험적으로 알려져 있으며 이 중 5분 1 정도는 인간의 멘델 방식의 유전질환에 관련되어 있다. 미토콘드리아의 핵심 기능은 산화적인 인산화, 아미노산 대사, 지방산 산화 그리고 철-황 클러스터의 조립 등으로서 진화과정에서 잘 보존되어 있다. 따라서 효모의 미토콘드리아를 모델 시스템으로 하여 새로운 인간 미토콘드리아 질환 유전자를 찾으려는 노력들이 계속 되고 있다. 효모에는 477개의 단백질들이 미토콘드리아에 분포하며 Mitochondrial Proteome 2 (MitoP2) database [<http://ihg.gsf.de/mitop>]가 구축되어 있다. 이들 단백질 중의 약 30%는 인간 미토콘드리아에서도 관찰된다. 그러나 미토콘드리아를 구성하는 30~40%의 예상 단백질들은 아직 기능이 알려져 있지 않다. 따라서 게놈 수준에서의 효모 유전자 발현을 DNA microarray (Lascaris 등, 2003. *Genome Biol* 4:R3)를 이용하거나 각 유전자 돌연변이-표현형 스크리닝 (Steinmetz 등, 2002. *Nature Genet* 31:400-404), 단백질-단백질 상호작용 (Gavin 등, 2002. *Nature* 415:141-147, Ho 등, 2002. *Nature* 415:180-183) 또는 질량분석기를 이용한 고속 프로테오믹 분석방법 (Pflieger 등, 2002. *Anal Chem* 74:2400-2406)들이 시도되었다. 그러나 여전히 각 dataset간에 gap이 존재하지만 초고속 질량분석기의 발전으로 그 gap이 약 10%까지 줄었으며 최대 749개의 단백질까지 동정이 가능해졌다. 그리고 GFP-tagging을 이용한 효모의 미토콘드리아에 분포하는 527개 단백질을 확인할 수 있었다. 최근에 효모 미토콘드리아를 Free Flow Electrophoresis 방법으로 대량으로 시료를 획득

하여 미토콘드리아의 matrix와 membrane 분획을 얻어 trypsin 처리한 peptide 단편들을 LCQ ion trap에 의한 LC/MS/MS와 LC/FTICR에 의하여 546개의 미토콘드리아 단백질을 분리 동정하였다 (Prokisch 등, 2004. *PLoS Biol* 2:0795-0804). 이 데이터들을 체계적인 돌연변이 표현형 분석법과 발현 프로파일링, 세포내 분포 연구, 단백질-단백질 상호작용 그리고 생물정보 방법에 의한 예측 등, 다양한 분석 데이터 세트와 연동시켜 단일 분석 방법의 한계를 극복하였다. 전체 유전자 돌연변이-표현형 스크리닝과 질량분석 방법과 같은 상보적인 분석틀의 조합으로 알려진 전체 미토콘드리아 프로테오믹의 75% 이상을 동정할 수 있다. 현재까지 구축된 효모의 프로테오믹 dataset 중에서 탄젠트 질량분석기를 이용한 프로테오믹 (Sickmann 등, 2003, *PNAS* 100:13207-13212)과 GFP-tagging에 의한 세포내 분포 (Hur 등, 2003, *Nature* 425:686-691) 등이 전체 미토콘드리아 단백질의 87% coverage로 최대를 보여주었다. 데이터의 특이성은 두 dataset간의 중복성만을 추출하여 분석하면 78%까지 향상되나 coverage는 오히려 58%로 떨어진다. 효모 미토콘드리아 프로테오믹 통합 데이터베이스인 MitoP2는 477개 단백질 중 399개 (84%)가 90% 이상의 confidence를 보이며 지속적인 데이터 축적 및 연동시스템의 보완으로 정확도가 한층 더 높아가고 있다. MitoP2 database에 의한 90% confidence 이상의 새로운 human ortholog 143개를 추가로 찾아냈으며 이 단백질들은 잠재적인 인간 미토콘드리아 질환의 바이오마커 후보 단백질로 작용할 것이다.