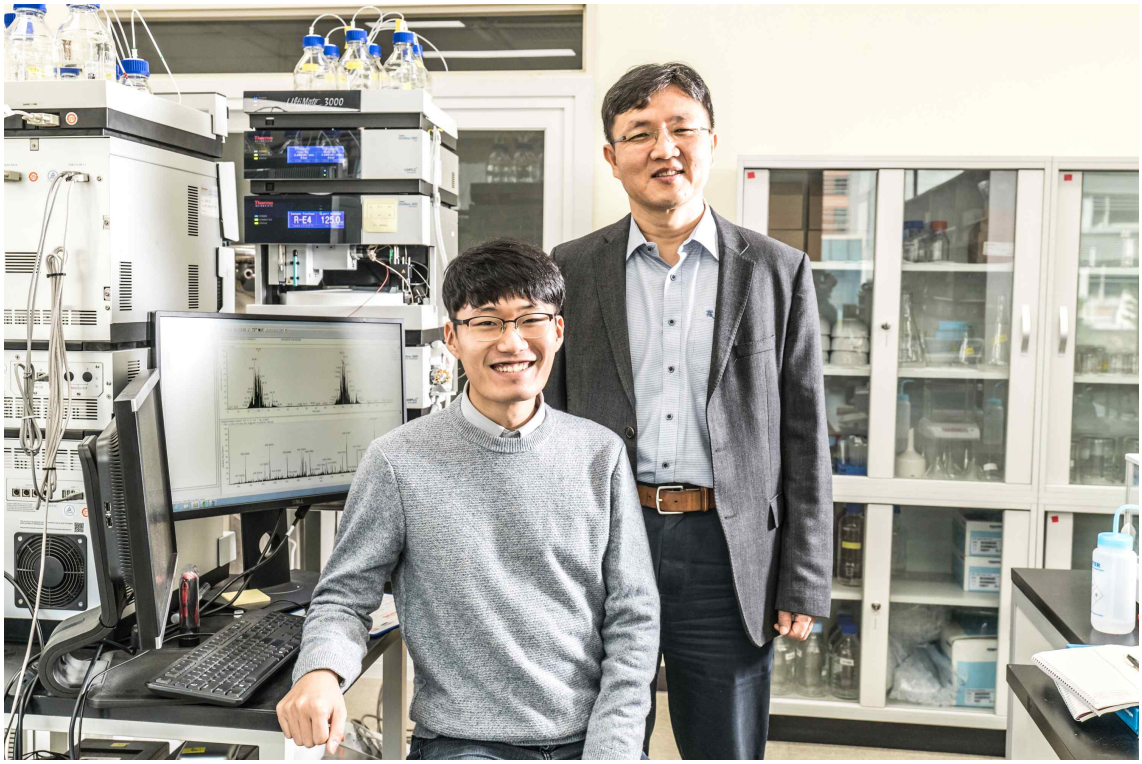
질병·노화 예측하는
정확한 당사슬 분석법 개발

- 세포 내 당사슬의 상대 정량 비를 분자 수준에서 정확하게 측정...
  질병과 관련된 생리적 변화를 시스템적으로 이해



▲ 왼쪽부터 김종현 박사과정생, 김태영 교수

혈액 또는 체액 속에서 각종 영양소를 인지하고 바이러스, 박테리아 등을 구별해 면역작용을 돕는 당사슬의 농도를 정확하게 측정하는 분석 기술이 국내 연구진에 의해 개발됐다.

지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 지구·환경공학부 김태영 교수와 충남대학교 분석과학기술대학원(GRAST) 안현주 교수로 구성된 공동 연구팀은 대사적 중수 표지법*을 활용하여 세포 내에 존재하는 당사슬의 상대비를 분자 수준에서 고효율로 측정할 수 있는 분석법을 개발하였다.

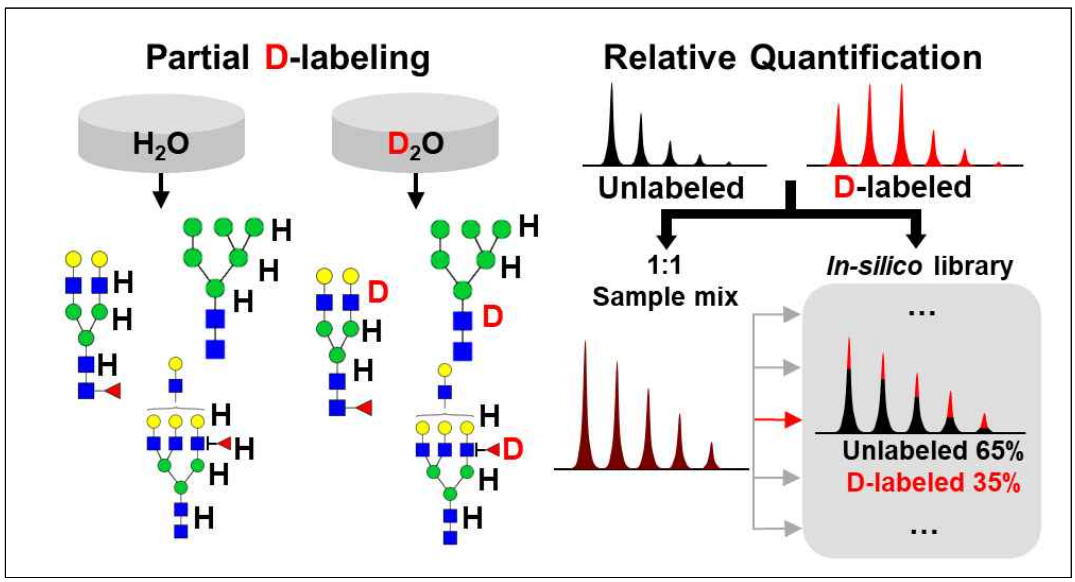
* **대사적 중수 표지법(metabolic heavy water labeling)**: 수소 대신 중수소로 치환된 물을 사용하여 대사 과정에 관여하는 생분자에 중수소를 도입하는 안정 동위원소 표지(stable isotope labeling) 기법

당사슬(glycan)은 단백질에 결합된 탄수화물을 가리키는데 당사슬의 종류와 개수의 변화를 통해 단백질의 다양한 기능이 조절된다. 또한, 당사슬은 세포 간의 분자 인식이나 신호 전달 과정에서 핵심 기능을 수행하고 있어 암, 면역질환, 신경질환과 같은 질병의 발현이나 노화와 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다.

따라서, 생체 내 당사슬의 양 변화를 측정하는 기술은 당사슬의 기능과 연관된 질병의 진단과 치료법 개발에 있어 매우 중요한 역할을 한다.

연구팀은 중수 표지법를 이용하여 모든 종류의 당사슬을 중수로로 표지한 후, 질량분석기를 사용하여 정상 상태와 질병 상태에서 얻어진 당사슬 간의 상대적인 양을 계산할 수 있는 정량 분석법을 자체 개발하였다.

연구팀은 또한 대표적인 모델 암세포인 헬라 세포(HeLa cell)를 중수로 표지시킨 후, 당사슬의 정량 정확도와 정량 범위를 확인하였다. 이 실험을 통해 고만노즈 *N*-당사슬(high-mannose type *N*-glycan)과 복합형/혼합형 *N*-당사슬(complex/hybrid type *N*-glycan)을 포함한 총 100여 개 당사슬 간 상대적 양적 차이를 100배까지 측정할 수 있었다.



[그림] 중수 표지법을 이용하여 동위원소분포를 측정하고 당사슬의 상대정량비를 구하는 모식도

일반적인 배양액에서 자란 세포에서 추출한 당사슬과 중수 표지된 배양액에서 자란 세포에서 추출한 당사슬은 질량 스펙트럼에서 서로 다른 동위원소분포를 나타낸다. 이 두 가지 동위원소분포들을 이용하여 각각의 시료가 서로 다른 비율로 혼합되어질 때 만들어지는 동위원소분포를 컴퓨터로 계산하여 라이브러리를 만든다(in-silico library). 중수로 표지된 당사슬과 표지되지 않은 당사슬을 같은 양으로 섞어 얻어지는 질량 스펙트럼의 동위원소분포와 가장 유사한 동위원소분포를 in silico library에서 찾아, 혼합된 당사슬 사이의 상대 비를 구한다.

김태영 교수는 "이번 연구는 본 연구실에서 지질체(lipidome)를 대상으로 개발한 중수 표지법 기반 상대 정량법을 당질체(glycome)에 적용한 것으로, 하나의 안정 동위원소* 표지물질로 당사슬을 포함한 단백질, 지질, 대사체 등의 생분자를 동시에 상대 정량할 수 있는 가능성을 제시했다"고 연구의 의의를 설명했다.

또한 "한 가지 종류의 생분자들에서 일어나는 양적 변화만을 측정할 수 있는 기존의 분석 방법들과 달리, 중수 표지법 기반 상대 정량법은 각종 질병으로 일어나는 생리적 변화를 시스템적으로 이해하는데 기초 기술이 될 것으로 기대된다"고 밝혔다.

* **안정 동위원소(stable isotope)**: 방사성을 내지 않은 안정한 원자번호가 같지만 중성자 수의 차이로 질량수가 다른 원소.

지스트 지구·환경공학부 김태영 교수와 김종현 박사과정 학생이 주도하고 충남대학교 분석과학기술대학원 안현주 교수 연구팀이 참여한 이번 공동 연구는 한국연구재단 중견연구지원사업의 지원을 받아 수행됐으며, 분석화학 분야의 최고 권위지인 '분석화학(Analytical Chemistry)'에 2021년 10월 21일 온라인 게재되었다.

논문의 주요 내용

1. 논문명, 저자정보

- 저널명: Analytical Chemistry (IF 6.986)
- 논문명: Deuterium Oxide Labeling for Global Omics Relative Quantification (DOLGOReQ): Application to Glycomics
- 저자정보: 김종현(제1저자, 지스트 박사과정), 윤동담(공동저자, GRAST), 이주아(공동저자, GRAST), 안현주(교신저자, GRAST), 김태영(교신저자, 지스트 지구·환경공학부)

용 어 설 명

1. 중수 표지법(D2O labeling)

○ 중수소로 치환된 물(D2O)을 이용한 안정 동위원소(stable isotope) 표지 기술이다. 세포나 동물/식물 모델에 중수를 도입하면 물이 관여하는 생분자 합성과정에서 수소가 중수소로 치환된다.

2. 동위원소분포(Isotopic distribution)

○ 화학적 특성은 같지만 물리적 특성이 다른 동위원소의 존재로 인해 질량분석 스펙트럼에서는 동위원소를 포함하고 있는 분자들이 서로 분리되어 측정된다. 동위원소분포는 질량 스펙트럼에서 이 동위원소들의 상대적 비를 나타낸다.