

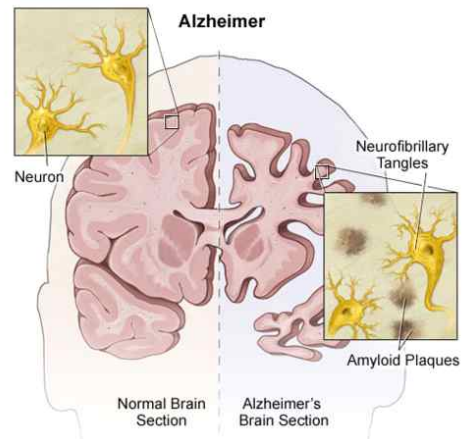
KAIST Grand Challenge 3O Project 제안서

①연구제목	국문	Tau를 어떻게 볼 것인가			
	영문	Challenge in seeing Tau			
②제안자	성명	국문	최명철	소속 학부/학과	바이오및뇌공학과
		영문	Myung Chul Choi		
	주요 연구분야	Biophysics, Soft Matter Physics			
	2016년 3월 현재 진행 중인 과제내역				
	주관기관	과제명	연간 과제금액		
	최근 3년간 교내 연구과제 수행내역				
	구분	과제명	수행기간		
	RED&B	차원 계면의 Dilatational Viscosity 측정기술 개발	2014		
RED&B	계면활성제의 2차원 계면 inter-mixing property 측정 원천기술	2015			

③제안내용

1. 글로벌 난제인 뇌질환 알츠하이머

치매로 잘 알려진 알츠하이머병(Alzheimer's disease)은 퇴행성 신경질환으로 한번 병의 진행이 시작되고 나면 **비가역적인 뇌세포의 손상**을 야기하고 그 심각성에 따라 기억력 감퇴, 언어 장애와 인지능력의 상실까지 가져온다. 알츠하이머병에는 크게 두 가지 분자생물학적 지표가 나타나며 하나는 신경세포 밖 아밀로이드베타(amyloid beta) 단백질의 축적이고 다른 하나는 신경세포 속 **타우(tau) 단백질의 축적**이다. 이 중 타우 단백질은 비교적 최근에야 알츠하이머병의 원인 요소로 인식이 되었고 따라서 아직 **기저 메커니즘이나 치료법에 대한 연구가 미약한** 상태이다.

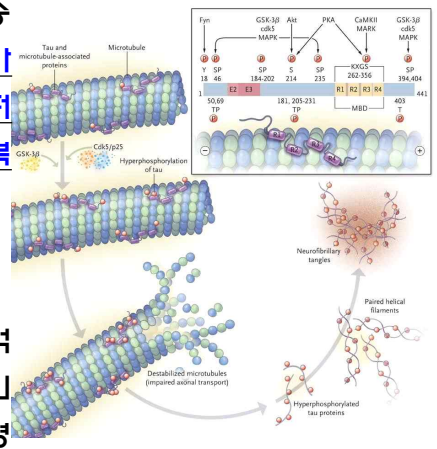


[그림 1] 알츠하이머병 대표적 표지 단백질인 베타아밀로이드(신경세포 밖)와 타우(신경세포 속). 타우 대한 연구는 미약.

2. 알츠하이머 극복을 위한 근본적 질문은?

타우 단백질은 마이크로튜블(microtubule)이라는 세포골격에 붙어 그 형태를 유지하는 역할을 수행하지만 부득이 그 기능(과인산화 즉 전하의 불균형)을 잃게 되는 경우 마이크로

튜블에서 떨어져 나오고 세포의 생활사를 망쳐(세포 물질수송이 붕괴되어) 질병을 유발하게 된다. 따라서 **타우 단백질이 마이크로튜블과 어떠한 형태(conformation)로 결합하며, 어떠한 힘으로 상호작용하는지 파악하는 것은 알츠하이머병 정복을 위한 필수적인 관문**이라고 할 수 있다. (그림2)



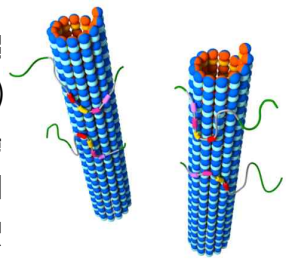
3. 타우 연구의 챌린지 - 타우를 보는 어려움(seeing tau).

그러나 타우 단백질은 미접힘(unfolded) 단백질로, 일반적으로 알고 있는 3차원 구조를 가진 단백질들과 달리 하나의 고정된 모양을 가지고 있지 않고 길게 풀어진 실타레 같은 형태(conformation)를 가지는 것이 그 특징이다. 이러한 구조적 특징은 타우 단백질을 관찰하는데 큰 제약을 가져왔다. (그림2)

[그림 2] 타우와 마이크로튜블의 상호작용 악화로 타우가 떨어져나와 침착된다.

림3)

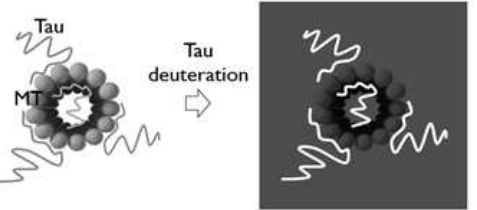
일반적으로 단백질 구조와 기능을 살펴보기 위해 사용하던 X-선 결정분석(X-ray crystallography), 전자현미경(electron microscopy) 등의 기술로는 미접힘 단백질을 관찰 할 수 없기 때문에 타우 단백질을 직접적으로 관찰한 사례는 아직까지 없으며 타우 단백질에 다양한 표지자를 붙여 간접적으로 그 위치를 확인하는 방법이 몇 가지 시도되고 있다. 그러나 표지자를 결합 시키는 방법이 단백질의 고유 특성을 변화시킬 수 있다는 점과 형광표지자 또는 금나노입자 등을 관찰하는 방법의 분해능이 좋지 않아 정확한 관찰을 할 수 없다는 단점이 항상 존재해왔음이다. 따라서 본 제안자는 타우 단백질을 직접적으로 관찰 할 수 있지만 한번도 시도되지 않았던 연구 방법을 제안하고자 한다.



[그림3] 마이크로튜블

4. 타우를 어떻게 볼 것인가. 타우의 중성자 치환 (deuteration)과 중성자 산란실험- 아이디어의 특성상

중성자 산란(Neutron Scattering)은 중성자가 물체에 맞아 산란되는 패턴을 수집, 분석하여 물체의 구조를 파악하는 기술이다. 이 실험 방법의 장점은 X-선 산란 실험과는 다르게 중성자와 중성자의 충돌에서 야기되는 산란을 분석하는 것이기 때문에 원자가 가지는 **중성자의 개수**에 따라 산란 결과가 달라지고 따라서 시료가 들어있는 용매에 따라서도 실험 조건을 바꿀 수 있다는 것이다. **Contrast Matching** 테크닉을 사용하면, 복잡한 (complex system)에서 필요 없는 것은 숨기고 원하는 것만 관찰하는 선택적인 측정이 가능하다. 시료가 가지는



[그림4] Contrast Matching에 대한 개념. 중수소치환된 타우의 산란값이 용매에 대해 두드러진다.

고유의 산란값인 scattering length density(SLD)를 용매와 같게 하면 해당 시료는 산란 패턴을 보이지 않게 된다



[그림 5] 연구용 원자로인 HANARO 40M 소각중성자산란장치 (대전 원자력연구원)

다. 그러나 이것과 SLD값이 차이 많이 나는 물질이 포함되어 있다면 그 물질의 중성자 산란 패턴은 검출 할 수 있게 된다. (그림4-5) 따라서, 타우를 중성자 치환(deuteration) 시키고, 산란값을 마이크로튜브와 같게 하여 중성자 산란실험을 수행하면 결국 타우의 산란 패턴을 검출하게 된다.

타우 단백질이 마이크로튜브와 어떤 형태로 결합하는지에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 바가 없다. 타우-마이크로튜브 복합시스템의 물리적 환경(온도, 이온 강도 등)과 혼합 방식(마이크로튜브의 조립 전에 타우의 투입, 마이크로튜브의 조립과 함께 타우 투입)에 따라 타우가 결합 하는 방식이 달라질 수 있을 것으로 생각하고 있다.

5. Grand Challenge 프로젝트 지원 이유.

연구 주제가 지니는 사회경제적/과학적 임팩트에도 불구하고 본 제안 연구의 현실적 문제점이 있다. 바로 타우의 중수소 치환을 위해 (i) 일반적인 경수(H_2O) 대신 용매와 시료 제작에 소요되는 중수(D_2O)의 가격 부담과 (ii) 중수소치환된 타우의 제작 기간이다. 두 개의 단백질 중 하나의 단백질은 수소(H)가 아닌 중수소(D)로 치환을 해야 두 시료의 SLD값에서 차이가 생겨 관찰이 가능해 지는데 단백질에 포함되어 있는 수소를 중수소로 치환하려면 박테리아 단계에서부터 중수소 환경을 조성하여 단백질을 만드는 과정이 필요하다. 타우 단백질에 적합한 중수소 치환 프로토콜을 찾기 위해 다양한 시도와 실패를 거쳐야 할 것이고 따라서 많은 시간과 노력이 소요될 것으로 예상된다. 그리고, 타우 단백질을 중수소 환경에서 정제하기 위해서는 수십리터 단위의 중수(D_2O)가 필요하다. 리터당 100만원인 중수의 가격은 연구 수행에 있어 큰 어려움이 된다.

글로벌 난제인 알츠하이머병의 분자적 메커니즘을 밝히는 본 연구는 무엇보다도 장기간에 걸친 꾸준한 연구비의 지원이 절실하게 요구된다. 이에 Grand Challenge 프로젝트의 취지에 부합하기에 본 사업에 지원을 하고자 합니다.

제안자 : (인)

