

[붙임]

KAIST Grand Challenge 30 Project 제안서

①연구제목	국문	새로운 기능성 단백질 분자 디자인 및 생명 설계도의 해석			
	영문	Molecular designing of novel functional proteins and Decoding the blueprint of Life			
②제안자	성명	국문	송지준	소속 학부/학과	생명과학
		영문	Ji-Joon Song		
	주요 연구분야	생화학, 단백질, 구조생물학			
	연구 impact 내용 서술				
본 연구에서는 다양한 기능을 가지고 있는 단백질 도메인 및 단백질들을 모듈로 이용하여, 기존에 존재하지 않는 새로운 기능을 가지는 단백질을 디자인한다. 더 나아가 아미노산의 서열의 새로운 조합을 통해 자연에 존재하지 않는 단백질을 디자인하고, 아미노산으로부터 단백질의 기능으로 코딩되어 있는 유전정보를 직접적으로 해독하는 방법을 연구한다. 이러한 연구는 생명현상의 작동원리를 이해하고 생명현상을 조절하는 새로운 방법을 제공 할 것이다.					

③제안내용

생명현상은 다양한 기능을 가진 단백질들의 상호작용을 통하여 일어난다. 지금까지 수많은 연구를 통하여 단백질의 기능 및 작용 기작이 규명되었다. 단백질들은 다양한 기능을 가진 도메인으로 이루어져 있는 생명현상을 가능하게 하는 부품들(parts)이다. 하지만 지금까지는 자연에 존재하는 단백질의 기능을 이해하는데 머물러 있고, 새로운 기능을 가지는 단백질을 다자인하여 생명현상을 이해하거나 이를 이용하여 치료제를 개발 하는 시도는 거의 없다. 따라서, 본 연구에서는 다양한 기능을 가지고 있는 단백질 도메인 및 단백질들을 모듈로 이용하여, 기존에 존재하지 않는 새로운 기능을 가지는 단백질을 디자인한다. 더 나아가 아미노산의 서열의 새로운 조합을 통해 자연에 존재하지 않는 단백질을 디자인하고, 아미노산으로부터 단백질의 기능으로 코딩되어 있는 유전정보를 직접적으로 해독하는 방법을 연구한다. 이러한 연구는 생명현상의 작동원리를 이해하고 생명현상을 조절하는 새로운 방법을 제공 할 것이다.

연구내용

본 연구에서는 기능을 가지고 있는 단백질 및 그 도메인을 모듈화 하고, 이들 모듈을 조합하는 방식으로 새로운 기능을 가지는 단백질을 디자인 한다. 더 나아가, 새로운 아미노산 서열의 구성을 통해 새로운 단백질 모듈을 개발하여, 모듈 기반 신기능 단백질을 디자인 한다. 이렇게 디자인한 새로운 기능을 가진 단백질을 이용하여, 생명현상의 연구 및 병의 치료제 개발에 이용한다.

1. 단백질 도메인 모듈을 이용한 새로운 기능을 가진 단백질 디자인

세포내의 다양한 기능을 가진 단백질 및 도메인을 모듈화로 categorize 한다.

- **인식모듈(RcM:recognition module):** DNA/RNA 의 sequence를 인식하는 DNA/RNA 결합 도메인을 핵산인식모듈화 (Nucleic Acid RcM, NuRcM); phosphorylation, methylation, Glycosylation 등의 Post-translational modification을 인식하는 결합 도메인의 모듈화 (PhRcM, MeRcM, GyRcM 등); 세포 밖 Ligand를 인식하는 Receptor 모듈(ReRcM) 등 분류 및 제작.
- **효소모듈(EzM:Enzyme module):** nuclease 모듈(NuEzM); protease 모듈(PrEzM); kinase 모듈(PhEzM); methyltransferase 모듈(MeEzM); acetyltransferase 모듈(AcEzM).
- **동력모듈(MvM: movement module):** ATPase motor protein 모듈 (AtMvM), Helicase (HeMvM), Chromatin remodeler ATPase protein (ChMvM), ligand binding 에 의한 동력 도메인 모듈 (LiMvM).
- **구조모듈(StM: structural module):** scaffold 모듈 (ScStM); coiled-coil structure (CcStM). 단백질 단백질 결합을 유도하는 모듈.
- **결합모듈 (InM: Interaction module):** 단백질-단백질 상호작용에 이용되는 모듈.
- **시그널모듈(SgM: Signal module), 물질의 통로가 되는 채널모듈(CnM: channel module)**을 제작한다.
- 이러한 다양한 단백질 모듈의 새로운 조합을 이용하여 새로운 기능을 가진 단백질을 제작한다.

모듈의 조합을 통한 새로운 기능을 가진 단백질:

- **DNA RcM-Nuclease EzM:** 특정 염기서열을 인식해서 자르는 신기능 단백질 제작: DNA RcM-Nuclease EzM: Fusion하여 특정 염기서열을 인식해서 자르는 효소.
- **PTM RcM-protease EzM:** 암에서 phosphorylation 되어 있는 특정 단백질을 제거하는 신기능 단백질
- **DNA RcM-Remodeling MvM:** 특정 유전체의 부분의 뉴클레오솜을 리모델링시킴
- **PolyQ RcM-protease EzM:** polyQ expansion neurodegenerative disease protein을 제거
- **Methyl SgM-InM:** 메틸화 시그널에의해 단백질 결합 조절
- **SgM-InM-EnZ:** 세포내 특정 signal을 받으면 특정 단백질과 결합하여 변형하는 단백질
- 위와 같이 다양한 모듈을 조립하여 신기능 단백질을 제조한다.
-

모듈의 조합을 통한 새로운 기능 단백질을 이용한 생명현상 연구 및 새로운 툴 개발:

- Helicase MvM_DNA/DNA_RcM_Nuclease EzM을 이용한 genome editing tool 개발
- PolyQ RcM_Protease EnM: PolyQ 퇴행성 뇌질환 병원 단백질 특이적 제거 효소 디자인
- Phospho RcM_Protease EnM: MSK1 에 의해 phosphorylated 되어 있는 특정 단백질 제거 효소 디자인
- BCR ABL phospho-substrate RcM_Protease EzM을 이용한 암제어 tool 디자인
- 위와 같이 다양한 신기능 모듈화 단백질을 이용한 생명현상 연구 및 툴 개발

2. 새로운 기능 모듈의 디자인

자연에 존재하는 모듈 종류의 한계를 극복하기 위해 새로운 기능을 가진 기능성 모듈을 디자인한다. 지금까지 많은 단백질 구조 규명의 통해 단백질 서열에 대한 구조 정보가 충분히 축적되어 있다. 이러한 정보를 바탕으로 단백질 서열을 조합하여 새로운 기능을 가진 단백질을 디자인한다. 이를 위하여 지금까지 구조규명된 단백질의 secondary element 에 대한 단백질 서열-구조 relation database를 구축한다. 이러한 database를 이용하여 특정 구조를 위한 단백질 서열을 디자인하여 자연에 존재하지 않는 새로운 모듈을 디자인한다. 이와 동시에 기존에 존재하는 모듈을 응용하여 새로운 모듈을 개발 한다.

- **효소를 기반으로 한 인식 모듈 (RcM) 개발:** Phosphorylation, methylation 된 단백질들을 인식하는 항체들이 존재하지만, 특히 특정 아미노산이 phosphorylation 된 상태를 인지하는 항체의 specificity는 좋지 않다. 하지만, phosphorylation을 시키는 kinase들의 기질에 대한 specificity는 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다. 따라서 본 연구에서는 phosphorylation, methylation등을 담당하는 효소의 active site를 구조기반으로 변형시켜 phosphorylation, methylation이 된 단백질을 높은 specificity를 가진 모듈로 개발한다.
- **단백질의 oligomerization을 유도하는 새로운 결합 모듈 (InM):** 단백질의 oligomerization 및 상호 결합을 할 수 있는 모듈을 단백질 서열의 새로운 조합을 통해 디자인한다.
- **특정 아미노산 sequence를 인지하는 인식 모듈 개발 (RcM):** 기존 아미노산을 인지하는 단백질 인식모듈을 재구성 및 다자인하여 원하는 아미노산 서열을 인식하는 새로운 모듈을 개발한다.
- 위와 같이 새로운 아미노산 서열의 배열을 통해 다양한 신기능 모듈을 디자인한다.

3. 생명 설계도의 해석

유전정보는 단백질 구조와 기능을 코딩하고 있는 생명의 설계도(Blueprint) 이다. 하지만 지금까지 유전 정보인 DNA의 서열만으로는 단백질을 이루고 있는 아미노산의 서열을 해독하는데 그치고 있고, 직접적으로 단백질의 구조와 기능을 해독은 불가능한 상태이다. 위의 연구결과를 바탕으로 유전정보로부터 직접적으로 단백질의 기능과 구조를 규명할 수 있는 방법을 연구하여 생명 설계도의 decoding 메커니즘을 규명한다.

제안자 : 송지준 