



2020. 02. 11.(화) / 즉시 보도

문의: 화학부 이형호 교수(02-880-4129, hyungholee@snu.ac.kr)
연구책임자(교신저자): 이형호 교수(서울대), 서세원 교수(서울대), Shahriar Mobashery 교수(University of Notre Dame)
연구진(공동 제1저자): 민경진, 안두리, 윤혜진, Neha Rana 연구원

장내 병원균의 감염에 필수적인 단백질의 구조 규명
서울대-노트르담대 공동연구팀, 새로운 작동기작의 항생제 개발 가능성 제시

□ 연구 내용 및 결과

- 사람의 장내에 기생하는 그람음성균의 일종인 *Campylobacter jejuni*(CJ)는 세균성 식중독 또는 위장염의 주요한 원인균이며 대장염과 대장암과의 관련성도 입증되었다.
- CJ균은 나선형의 세포 모양을 가지는 특징이 있는데, 나선형 모양을 통해 마치 못보다 나사가 벽을 쉽게 뚫듯이 사람의 끈적끈적한 장내 점막을 용이하게 침투할 수 있다. 장내 점막을 통해 침투한 병원균들은 장기 내에서 군집을 이루어 위염, 장염 등과 같은 여러 질병을 일으킨다. 다양한 선행 연구에서 나선형 세포 모양을 결정하는 유전자에 이상이 생길 경우, 병원균의 군집이 이뤄지지 못한다고 보고되었다. 따라서 CJ균의 나선형 세포 모양은 장내 감염에 매우 중요한 요소이다. CJ균이 나선형으로 바뀌는 분자적 기작을 밝히면, 이를 저해하는 방식으로 항생제 개발이 가능하다.
- 나선형 병원균은 Cell-Shape Determining (CSD) 단백질들을 갖고 있으며, CSD 단백질들은 자신의 세포 골격을 유지하는 기능을 하는 펩티도글리칸층을 기질로 하여 펩티드 분해 효소반응을 통해 세포 모양을 나선형으로 변형시킨다. CSD 단백질들은 균주의 생존 및 병원성 감염에도 필수적임이 보고되었다.
- 선행연구를 통해 다양한 종류의 CSD 단백질의 구조가 밝혀졌지만, CSD 단백질이 어떻게 펩티도글리칸을 인식하여 가수분해 하는지에 대한 메커

니즘은 분자적 수준으로 밝혀져 있지 않았다.

- 본 연구진은 CJ 균주의 CSD 단백질의 일종인 Pgp3(peptidoglycan peptidase protein 3) 단백질을 새롭게 동정하고, Pgp3-펩타이드 기질 복합체의 삼차원 구조를 규명하였다. 또한 Pgp3는 카복시펩타이드 분해효소(carboxypeptidase)와 펩타이드 내부분해효소(endopeptidase) 활성을 동시에 갖고 있으며 CJ 균주의 나선형 세포 모양 형성에 필수적인 단백질임을 밝혔다.
- 본 연구결과는 장내 병원성 미생물인 CJ의 장내 점막을 통한 감염을 억제하는 방식의 새로운 항생제 개발에 활용될 수 있을 것이다.

□ 이번 연구성과는 Nature 자매지인 ‘네이처 커뮤니케이션즈 (Nature Communications)’ 2020년 1월 23일(목)자 온라인판에 게재되었다. 이번 연구는 한국연구재단의 지원으로 수행되었다.

※ 논문명: Peptidoglycan reshaping by a noncanonical peptidase for helical cell shape in *Campylobacter jejuni*

※ 저자정보: 이형호(교신저자, 서울대), 서세원(교신저자, 서울대), Shahriar Mobashery 교수(University of Notre Dame), 민경진(제1저자, 서울대), 안두리(제1저자, 식품의약품안전처), 윤혜진(제1저자, 서울대), Neha Rana(제1저자, University of Notre Dame)

※ 본 연구는 이형호 교수(서울대), 서세원 교수(서울대), Shahriar Mobashery 교수(University of Notre Dame), 김병문 교수(서울대), 유상열 교수(서울대) 연구팀의 공동 연구로 수행되었다.

연구 결과

Peptidoglycan reshaping by a noncanonical peptidase for helical cell shape in *Campylobacter jejuni*

Kyungjin Min¹, Doo Ri An^{2,3}, Hye-Jin Yoon¹, Neha Rana⁴, Ji Su Park¹, Jinshil Kim⁵, Mijoon Lee⁴, Dusan Heseck⁴, Sangryeol Ryu^{5,6}, B. Moon Kim¹, Shahriar Mobashery^{4,*}, Se Won Suh^{1,2,*}, and Hyung Ho Lee^{1,*}
(Nature Communications)

그람음성균의 일종인 *Campylobacter jejuni*(CJ)는 사람의 장내에 기생하며 세균성 식중독 또는 위장염의 주요한 원인균이다. CJ균은 나선형의 세포 모양을 가지는 특징이 있는데, 나선형 모양을 통해 마치 못보다 나사가 벽을 쉽게 뚫듯이 사람의 끈적끈적한 장내 점막을 용이하게 침투할 수 있다. 또한 나선형의 세포 모양은 장내 점막을 통해 침투한 병원균들이 장기 내에서 군집을 이루어 위염, 장염 등과 같은 여러 질병을 일으키는데 필수적이다. 따라서 CJ균이 나선형으로 바뀌는 기작을 밝히면, 지금까지 알려진 방법과는 완전히 다른 새로운 기전의 항생제 개발이 가능하다. 본 연구에서는 CJ 균주의 CSD 단백질의 일종인 Pgp3(peptidoglycan peptidase protein 3) 단백질을 새롭게 동정하고, Pgp3-펩타이드 기질 복합체의 삼차원 구조를 규명하였다. 또한 Pgp3는 카복시펩타이드 분해효소(carboxypeptidase)와 펩타이드 내부분해효소(endopeptidase) 활성을 동시에 갖고 있으며 CJ 균주의 나선형 세포 모양 형성에 필수적인 단백질임을 밝혔다. 본 연구결과는 장내 병원성 미생물인 CJ의 장내 점막을 통한 감염을 억제하는 방식의 새로운 항생제 개발에 활용될 수 있을 것이다. 이 연구는 서울대 이형호, 서세원, 김병문, 유상열 교수와 노트르담대의 Mobashery 교수와의 공동연구의 결과로 수행되었으며 Nature Communications에 게재되었다.

용어 설명

1. 펩티도글리칸(Peptidoglycan)

- 원핵생물의 세포벽의 주성분으로써 다당류의 짧은 펩티드 고리가 결합한 화합물이다.

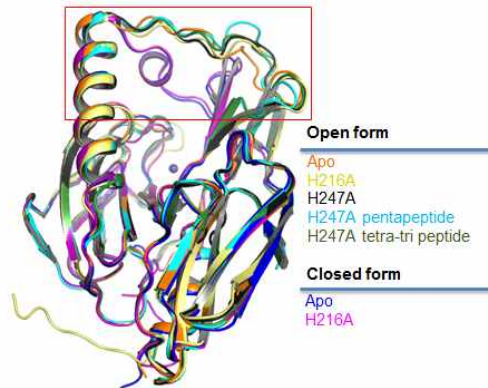
2. 카복시펩타이드 분해효소(carboxypeptidase)

- 펩타이드 사슬에서 C-말단 아미노산의 펩타이드 결합을 가수 분해 하는 효소이다.

3. 펩타이드 내부분해효소(endopeptidase)

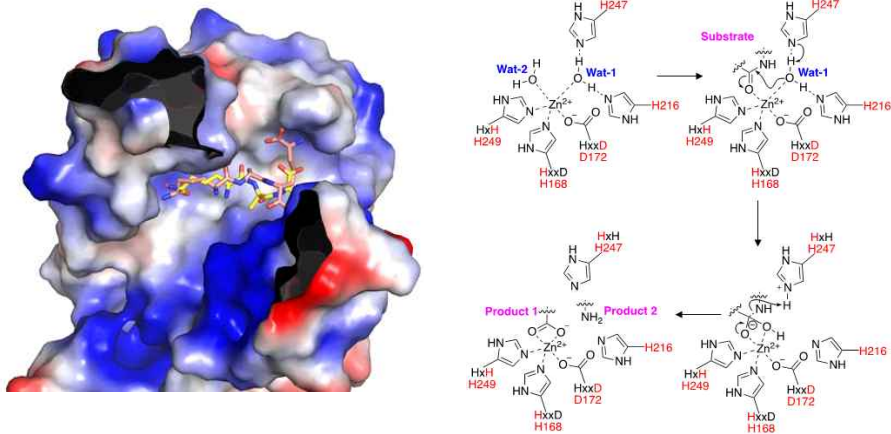
- 펩타이드 사슬에서 내부를 절단하는 단백질 분해효소이다.

그림 설명



[그림 1. 열림과 닫힘 형태를 가지는 Pgp3의 3차원 구조]

8개의 결정 구조를 통해 Pgp3가 열림과 닫힘 형태를 가짐을 밝혔으며 빨간색 박스 부분이 구조 변화를 나타냄.



[그림 2. Pgp3-기질 복합체 구조 (왼쪽), Pgp3의 효소 반응 메커니즘(오른쪽)]

Pgp3와 기질과의 복합체 삼차원 구조를 통해 Pgp3의 활성자리를 규명하고, 효소 반응 메커니즘을 분자적 수준으로 제시할 수 있었음.

연구자 이력사항 [김병문]



1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 화학부 교수
- 전 화 : 02-880-6644
- E-mail : kimbm@snu.ac.kr

2. 학력

- 1975 - 1980 서울대학교 학사
- 1980 - 1982 서울대학교 석사
- 1983 - 1988 M.I.T. 박사

3. 경력사항

- 1988 - 1990 M.I.T. 박사후 연구원
- 1990 - 1995 Merck Research Laboratory 책임연구원
- 1995 - 현재 서울대학교 조교수, 부교수, 교수
- 2003 - 2004 National Institute of Health, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, 겸임연구원
- 2008 - 2009 National Institute of Health, National Institute of Drug Abuse, 객원연구원
- 2006 - 2012 서울대학교 자연과학대학 화학부 학부장 및 BK사업단장
- 2014 - 2016 서울대학교 교무처장

4. 기타 정보

- 대한화학회 유기분과회 학술상(2013)
- 한국유기합성학회 학술상(2017)
- 서울대학교 자연과학대학 교육상(2005, 2018)
- International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia, ACP Lectureship Awards (2009, 2010, 2012, & 2014)
- Editor-in-chief for Bulletin of the Korean Chemical Society (2014 - 2019)
- Advisory Board for Bioorganic & Medicinal Chemistry (2017 - 현재)
- Advisory Board for Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2017 - 현재)

연구자 이력사항 [이형호]

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 화학부 부교수
- 전 화 : 02-880-4129
- E-mail : hyungholee@snu.ac.kr



2. 학력

- 1996 - 2000 서울대학교 학사
- 2000 - 2002 서울대학교 석사
- 2002 - 2007 서울대학교 박사

3. 경력사항

- 2007 - 2007 서울대학교 박사후 연구원
- 2007 - 2010 NIH 박사후 연구원
- 2010 - 2014 국민대학교 조교수
- 2014 - 2017 서울대학교 조교수
- 2017 - 현재 서울대학교 부교수

4. 기타 정보

- Editorial Board Member for *Scientific Reports*(2019 - 현재)
- 이대실 젊은생명화학자상(2017)
- KCS-Wiley 젊은화학자상(2016)
- 한국구조생물학회 학술상(2016)

연구자 이력사항 [민경진]

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 화학부
- 전 화 : 02-880-4130
- E-mail : km32479@snu.ac.kr



2. 학력

- 2010 - 2012 The University of Texas at Austin 대학교 학사
- 2015 - 현재 서울대학교 석박통합과정