



국제엠바고를 준수하여 주시기 바랍니다  
2022.02.14.(월) 19:00부터 보도하여 주시기 바랍니다.

연구책임자 생명과학부 최희정 교수(02-880-6605) / 교신저자  
연구진 박채희, 김진욱 연구원(02-880-6546) / 제1저자

## 비만 표적 단백질의 극저온전자현미경 구조규명

- 서울대 최희정 교수팀, 극저온전자현미경을 이용하여  
비만 관련 세포막 단백질 구조규명 -

### □ 내용

- WHO에 따르면 2016년 기준 세계적으로 성인의 약 40%가 비만 및 과체중으로 집계되었다. 비만은 체내에 지방이 과도하게 쌓인 상태로 단순 미용적 측면의 문제뿐만 아니라 심뇌혈관질환, 근골격계 장애, 당뇨병, 혹은 암 등의 질병으로 이어질 수 있어 꾸준한 관리가 필요하다. 식이요법과 운동 등으로 예방할 수 있지만, 유전적 요인이나 식이 및 신체 활동 패턴의 변화 등으로 국내에서도 비만 유행률이 급격하게 증가하고 있다. 이에 비만 관련 메커니즘과 항비만 신약개발을 위한 연구가 활발히 이뤄지고 있다. 서울대학교 생명과학부 최희정 교수 연구진은 “Structural basis of neuropeptide Y signaling through Y1 receptor” 논문을 통해 **비만 치료제의 표적으로 활용될 수 있는 뉴로펩타이드 Y1 수용체의 극저온전자현미경 구조를 최초로 규명하여 단백질의 작용 원리와 이를 통한 새로운 비만 치료제 개발 가능성에 대한 연구결과를 발표했다.**
- 뉴로펩타이드 Y 수용체는 식욕증추를 조절하는 신경전달물질인 뉴로펩타이드 Y의 수용체로서 음식 섭취, 스트레스 반응, 불안 및 기억 유지와 같은 다양한 생리적 과정에 관여하며, 비만, 불안 장애 및 암과 같은 질병에도 연관성이 있는 것으로 알려져 있다. 연구진은 뉴로펩타이드 Y가 결합한 수용체에 하위 신호전달 매개체인 G-단백질까지 결합된 복합체를 정제하고 극저온전자현미경을 이용한 삼차원 구조를 세계 최초로 밝힘으로써, 신경전달물질인 뉴로펩타이드 Y가 어떻게 수용체를 통해 하위 신호전달 경로를 활성화시키는지 그 작용 기전을 규명하였다. 본 구조를 통해 지금까지 알려지지 않았던 새로운 리간드-수용체 결합부위를 밝힘과 동시에 리간드 결합에 따라 수용체의 구조가 어떻게 변하는지 분자수준에서 확인하였다. 이러한 연구결과를 토대로 뉴로펩

타이드 Y 수용체에 선택적이고 효율적으로 결합할 수 있는 저분자 화합물 개발 연구를 진행한다면 부작용이 적고 효과적인 비만 치료제의 개발도 가능할 것이라고 본 연구진은 제안하고 있다.

- 뉴로펩타이드 수용체는 G-단백질 결합 수용체 (GPCR) 패밀리에 속하는 세포막 단백질로, 사람의 경우 뉴로펩타이드 수용체 외에도 약 800종의 GPCR 단백질을 가지고 있다. 이들 단백질은 다양한 세포 밖 신호를 세포 안으로 전달하는 역할을 함으로써, 시각, 후각, 미각 등의 감각에서부터, 신경, 감정, 심혈관, 내분비 등에 이르는 다양한 생리학적 과정에 관여한다. 또한, 현재 판매되는 약의 30 ~ 40%가 GPCR을 표적으로 하고 있어 신약 개발의 중요한 표적 단백질로 여겨지고 있다. 최희정 교수는 서울대 임용 이전, GPCR 구조연구로 2012년 노벨화학상을 수상한 코빌카(Kobilka) 교수 연구실에서 세계 최초로 인간 GPCR의 구조를 규명한 바 있는 GPCR 구조 연구의 전문가이다. 최근 극저온전자현미경 (Cryo-EM)을 이용한 구조 규명 기법이 빠르게 발전함에 따라 전 세계적으로 신약개발의 주요단백질인, GPCR과 G-단백질 복합체의 구조 규명 연구가 크게 활성화되고 있다. 안타깝게도, 국내에서는 GPCR 단백질 정제가 까다롭고 전자현미경 장비에 대한 접근성이 어렵다는 이유로 현재까지 국내 연구자들에 의한 GPCR과 G-단백질 복합체의 구조 규명이 이루어지지 못했다. 본 연구는 한국기초과학지원연구원 (KBSI)과 서울대학교의 Cryo-EM 선도장비를 활용하여 국내 최초로 GPCR과 G-단백질 복합체의 구조를 규명하여 세계적 수준의 경쟁력을 보여주었다는 점에서 의미가 크다.
- 서울대학교 생명과학부 최희정 교수 연구진이 시행한 이번 연구는 한국연구재단 중견연구지원사업과 바이오의료기술개발사업, 그리고 서울대학교 창의선도신진연구 자지원사업의 지원으로 수행되었으며 연구결과는 네이처 커뮤니케이션즈(Nature Communications) 저널에 2월 14일자로 게재되었다.

[붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명

## 연구 결과

Structural basis of neuropeptide Y signaling through Y1 receptor

Chaehee Park\*, Jinuk Kim\*, Seung-Bum Ko, Yeol Kyo Choi, Hyeongseop Jeong,  
Hyeonuk Woo, Hyunook Kang, Injin Bang, Sang Ah Kim, Tae-Young Yoon,  
Chaok Seok, Wonpil Im, and Hee-Jung Choi  
(Nature Communications, *in press*)

뉴로펩타이드 Y (NPY)는 신경계에 다량 존재하는 신경전달물질로 세포막에 존재하는 뉴로펩타이드 Y 수용체 (NPY 수용체)에 결합하여 하위 신호전달을 활성화시킴으로써 식욕, 불안 등의 조절자 역할을 하며 비만, 암 등의 질환과도 밀접한 연관이 있다. 따라서, 저분자 화합물이나 NPY 변형체 등을 디자인하여 비만이나 NPY 관련 생리작용을 조절하려는 연구가 진행되고 있다. 하지만, 아직까지 NPY 신경전달물질이 어떻게 수용체와 결합하는지, 그것이 어떻게 하위 신호전달을 활성화시키는지에 대한 구조적 연구는 이루어지지 못한 상황에서, 모델링을 통한 예측 혹은 생물학적 실험을 통한 간접적인 결과를 기반으로 연구가 진행되었다. 본 연구에서는 극저온 전자현미경 (cryo-EM)을 이용하여 NPY-수용체-G-단백질 복합체의 삼차원 구조를 세계 최초로 규명함으로써, NPY 신경전달물질의 작용 기전을 분자수준에서 제시하였다. 구조 분석 결과, NPY의 C-말단이 수용체의 막관통 도메인 안쪽으로 깊게 결합함과 동시에 NPY의 알파 나선 도메인과 N-말단도 수용체의 세포 밖 도메인들과 상호작용함으로써 수용체에 대한 높은 결합력과 활성도를 나타낸다는 것을 밝혀내었다. 이러한 구조연구 결과는 G-단백질 활성화도 분석, 분자 동역학 (MD) 연구 및 다양한 생화학적, 기능적 분석을 통해 추가로 검증되었다. 본 연구를 통해 NPY 신경전달물질에 의한 수용체의 특이적인 결합구조와 활성화 기전을 분자 수준에서 규명함으로써, 추후 펩타이드 리간드를 갖는 GPCR 전반에 대한 기초 연구 및 NPY 수용체를 표적으로 하는 비만 치료제 개발을 위한 연구 등에 활용될 수 있을 것이다.

## 용어 설명

※ 보도자료에 포함된 전문 용어에 대해 간단히 설명한다.

### 1. G-단백질 결합 수용체 (G-protein coupled receptor, 혹은 GPCR)

- 7개의 세포막 관통 알파 나선 구조를 갖는 세포막 단백질 수용체로, 약 800종 이상의 GPCR 단백질들이 사람에게서 발견된다. GPCR은 세포 외 다양한 신호를 받아 활성화되며 G-단백질에 의한 하위 신호전달을 일으켜 감각, 면역, 항상성, 세포 분열 등 다양한 생명현상을 조절함과 동시에 다양한 질병과 관련되어 있어 주요 신약 개발 표적 단백질이기도 하다. Kobilka 교수와 Lefkowitz 교수는 GPCR 구조연구에 기여한 공로를 인정받아 2012년 노벨화학상을 수상하였다.

### 2. 뉴로펩타이드 Y (Neuropeptide Y)

- 36개의 아미노산으로 구성된 펩타이드로 주로 중추신경계에서 분비되는 신경전달물질이다. 세포막에 존재하는 뉴로펩타이드 Y 수용체와 결합하여 하위 신호전달을 일으키며, 식욕, 생체리듬, 불안 등의 조절 작용에 관여하며, 비만, 불안장애와 같은 질병에 밀접한 연관성이 있다.

### 3. 뉴로펩타이드 Y 수용체 (Neuropeptide Y receptor)

- GPCR에 속하는 막단백질 수용체로 뉴로펩타이드 Y와 결합하여 하위신호 전달을 활성화시킨다.

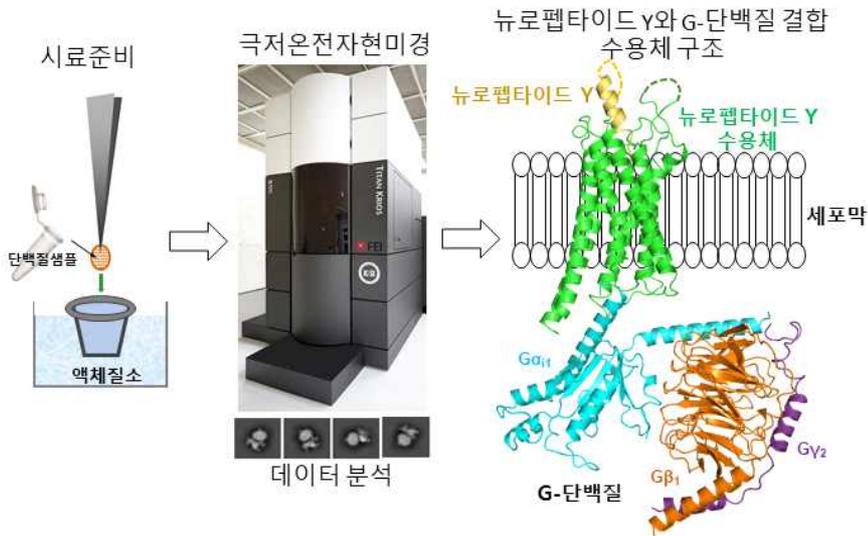
### 4. 극저온 전자현미경 (Cryo-electron microscopy, 혹은 cryo-EM)

- 단백질 혹은 바이러스 등의 생체 분자를 영하 200도 이하의 극저온으로 급랭시켜 전자현미경으로 관찰하는 기법으로 2017년 노벨 화학상이 수여된 분야이다. 특히, 세포막 단백질의 분자 수준 구조 규명에 획기적으로 기여하여 기초연구와 치료제 개발 등에 폭넓게 활용되고 있다.

## 그림 설명

※ 연구성과를 도식화 할 수 있는 그림이나 표, 그래프가 있다면 추가 후 간략히 설명한다.

### 뉴로펩타이드 Y-수용체-G 단백질 복합체의 극저온전자현미경 구조



- 뉴로펩타이드 Y가 수용체에 결합하여 활성상태 구조를 이루면 G-단백질과 결합하여 하위 신호전달을 일으킨다. 이러한 활성상태 구조연구를 위해 먼저 뉴로펩타이드 Y와 수용체, 그리고 G-단백질까지 결합된 복합체를 순수정제하고 극저온전자현미경 실험을 위한 시료를 준비하였다.
- 서울대학교와 한국기초과학지원연구원의 극저온전자현미경 장비를 사용하여 데이터를 수집하고 분석과정을 거쳐 최종적으로 뉴로펩타이드 Y가 결합된 수용체의 삼차원 구조를 얻었다.
- 본 연구에서 밝힌 구조로부터 뉴로펩타이드 Y와 수용체 사이의 중요한 상호작용 부위를 확인하였으며, 수용체를 통해 G-단백질로 신호전달이 이루어지는 활성화 기전을 제시하였다.