

막융합을 작용점으로 하는 기능성 화장품 소재

Cosmeceuticals targeting membrane fusion



성균관대학교 유전공학과

황윤하

E-mail : letsbeactive@gmail.com



성균관대학교 유전공학과

권대혁

E-mail : dhkweon@skku.edu

1. 서론

모든 생명체는 세포라 하는 기능적, 구조적인 기본단위로 구성되어 있다. 이들 세포는 모두 막(membrane)으로 둘러 싸여 외부와 경계를 짓고 있는데 하나의 세포 또한 막으로 둘러 싸인 여러 세포소기관들을 가지고 있다. 생명체에서 세포는 이웃 세포와 상호 소통하고 끊임없이 상호작용을 할 뿐만 아니라 세포소기관들 사이에서도 지속적으로 물질의 이동과 정보의 소통이 이루어 지고 있어, 막은 단순한 경계와 분리의 역할을 뛰어 넘어 다양한 생리활성이 이루어지는 지점이다.

막융합(membrane fusion)은 세포 간 또는 세포소기관 간 정보와 물질의 전달 방법 중 하나로 세포에서 가장 널리 이용되는 방법 중의 하나이다. 세포들끼리 막융합을 함으로써 다핵세포로 성장하기도 하며, 바이러스가 숙주 세포에 침투할 때에도 막융합이 이루어진다. 예를 들어, 독감 바이러스가 세포 내로 침투할 때에는 숙주세포와 바이러스 세포 간의 막융합이 일어나야 하는데, 이 때 hemagglutinin이란 단백질이 두 막 간의 융합을 일으킨다(Frey et al., 2006; Liu et al., 2007). 세포 내에서도 다양한 형태의 막융합이 이루어 지는데 이를 통하여 단백질의 전달이 이루어지고, 세포 내 물질(신경전달물질이나 호르몬 등)의 배출이 이루어진다. 이 외에도 세포내의 다양한 소기관들 간의 막융합을 통하여 세포는 살아가는 데에 필요한 여러 가지 일들을 수행하고 있다(그림 1). 뉴런에서의 신경전달물질 배출은 exocytic membrane fusion의 좋은 예인데, 신경전달물질(neurotransmitter)의 방출을 위해서 신경전달물질을 품고 있는 synaptic vesicle과 presynaptic membrane 간의 막 융합이 일어나야만 두 공간을 가로막고 있는 membrane barrier가 제거 되고 결로(fusion pore)가 형성이 되며 이를 통하여 신경전달물질의 방출이 가능하다. 세포끼리의 막

융합을 일으키는 원인 단백질이나 그 분자 기전은 아직 명확하지 않은 상태이나 세포내에서의 막융합은 soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor (SNARE)라고 하는 단백질 군이 매개한다고 알려져 있다 (Sollner et al., 1993; Weber et al., 1998).

바이러스의 fusion protein에 대해서는 많은 저해제들이 연구되어 있을 뿐만 아니라 치료용으로 이용되기도 하는 것에 반하여 SNARE라 불리는 세포내 막융합을 책임지는 단백질에 대해서는 최근까지도 저해제에 대한 연구가 거의 전무하였다. 최근 본 연구진은 뉴런에서 신경전달을 담당하는 특정 SNARE 단백질 복합체의 형성을 저분자 화합물을 이용하여 제어할 수 있음을 보고한 바 있는데, 이는 신약의 개발뿐만 아니라 기능성 화장품 소재의 개발에도 몇 가지 중요한 시사점을 제공한다. 첫째, SNARE라 불리는 단백질 복합체가 약물의 작용점이 될 수 있다는 훌륭한 증거를 제공하였다. 세포마다 다른 종류의 SNARE가 발현되며 세포소기관끼리의 막융합에서 서로 다른 조합이 이루어짐을 생각할 때 다양한 질환의 치료에 이용될 수 있는 과학적 근거를 만들었다고 할 수 있다. 둘째, 주름 제거 화장품 소재의 새 지평을 열 수 있는 방법론을 제공하였다. 셋째, 아토피, 미백 등에 확장 적용 가능한 모델을 개발하였다. 이하에서 이러한 시사

점들에 대해 좀 더 자세히 살펴보고자 한다. 이를 통하여 막융합 반응은 신기한 생리활성 조절 작용점일 뿐만 아니라 매우 훌륭한 기능성 소재의 개발 타겟이 될 수 있음을 보이고자 한다.

2. SNARE 단백질과 막 융합

SNARE 단백질은 효모에서부터 사람에 이르기까지 거의 모든 종에 걸쳐 매우 잘 보존되어 있는 특정 단백질 군을 말한다. 현재까지 총 38종의 mammalian SNARE family가 알려져 있으며 이들은 서로 다른 세포 또는 서로 다른 소기관에 분포되어 서로 다른 기능을 수행하고 있다. SNARE 단백질은 plasma membrane에 존재하는 syntaxin과 SNAP (synaptosome-associated protein) 등의 target (t-) SNARE 그리고 vesicle-associated membrane protein (VAMP)의 v-SNARE로 구성되어 있다. 또한 zero layer라 불리는 특정 부위의 sequence가 glutamine인지 arginine인지에 따라서 Q-SNARE, R-SNARE로 나누기도 한다. 이들 SNARE 단백질들을 아래에 정리하였다 (표 1). 이들 단백질은 SNARE motif라고 하는 α -helical coiled coil을 형성할 수 있는 sequence를 가지고 있는데, 이 중 SNAP은 2

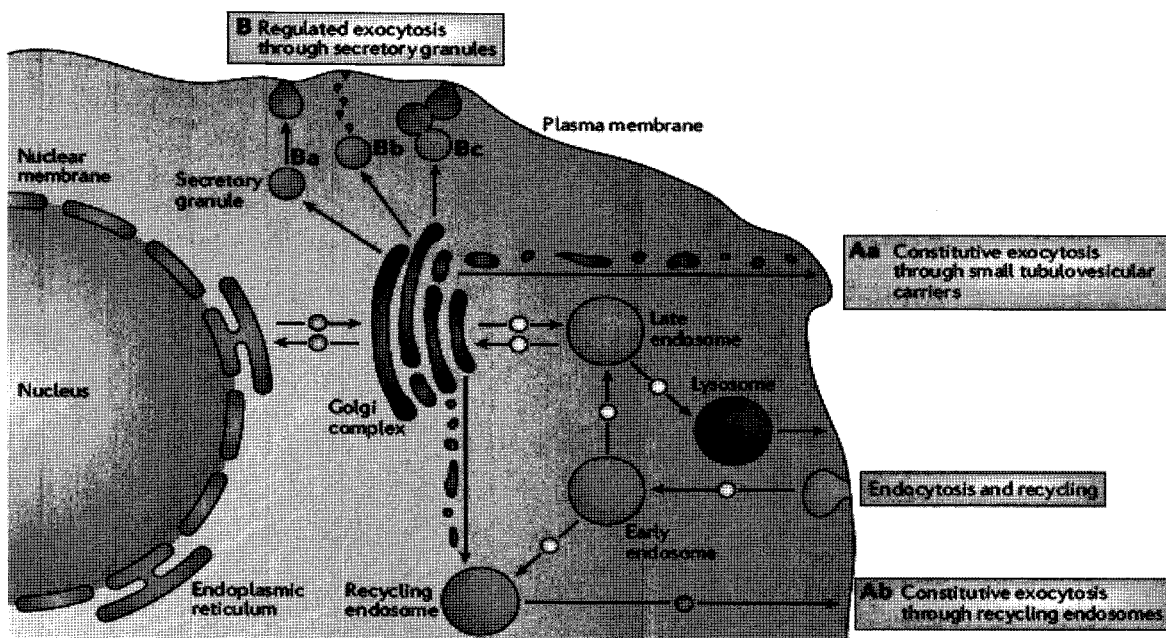


그림 1. 막 융합을 거치는 다양한 세포 내 물질 전달 경로.

표 1. 사람의 SNARE 단백질들

Q-SNARE (t-SNARE)	Qa	syntaxin1 (stx1), stx2, stx3, stx4, stx5, stx7, stx11, stx13, stx16, stx17
	Qb	GS27 (Gilgi complex SNARE of 27 KDa), GS28
	Qc	stx6, stx8, stx10, GS15
	Qb,c	SNAP23, SNAP25, SNAP29, SNAP47
R-SNARE (v-SNARE)	VAMP (vesicle-associated membrane protein)1, VAMP2, VAMP3, VAMP4, VAMP5, VAMP7, VAMP8	

개, syntaxin과 VAMP는 각각 1개의 SNARE motif를 가지고 있다. v-SNARE와 t-SNARE가 서로 만나게 되면 이들은 서로 아미노 말단 (N-terminal)에서 카르복실 말단 (C-terminal) 방향으로 꼬이면서 약 110Å 길이의 parallel four helical bundle (SNARE complex)을 형성하게 된다 (Chen et al., 2001; Fiebig et al., 1999). 이 complex는 매우 안정한 구조로 SDS에 의해서도 풀어지지 않고, 열에도 안정하며, 심지어 tetanus neurotoxin이나 botulinum neurotoxin등에 의한 proteolysis에도 견딘다 (Kubista et al., 2004). 이러한 과정에서 vesicle을 세포막 쪽으로 충분히 가깝게 끌어당김으로써 막 융합이 이루어진다 (그림 2). 뉴런에서는 syntaxin 1a, SNAP-25, VAMP-2 등에 의해서 신경전달물질을 품고 있는 synaptic vesicle과 presynaptic vesicle 간의 막 융합을 매개된다 (Brunger, 2001; Weber et al., 1998). 비만세포 (mast cell)에서는 syntaxin 4, SNAP-23, VAMP-8 (또는 VAMP-2)에 의해 mast cell granule과 mast cell

의 plasma membrane 간의 막 융합을 유도하여 granule contents의 배출을 일으킨다 (Stow et al., 2006).

3. SNARE complex 형성 조절 기술

3.1. Clostridium botulinum neurotoxin (BoNT)

Clostridium botulinum이 분비하는 neurotoxin (BoNT)은 Tetanus toxin을 포함하여 총 7종의 serotype을 가지고 있다. 각각의 serotype은 neuronal SNARE 단백질을 서로 다른 위치에서 절단하는 성질을 가지고 있는데 그 중 SNAP-25를 절단하는 type A가 앨러겐사에 의해 상업화되어 우리에게 보톡스로 널리 알려져 있다. Neuron에서는 presynaptic (target) membrane에 존재하는 syntaxin 1a와 SNAP-25와 vesicle에 존재하는 VAMP-2가 complex를 형성하게 되면서 막 간의 반발력을 극복할 수 있는 force generator로 작용하는데 SNAP-25가 절단되게 되면 막융합을 일으키는 힘을 제공할 수 없게 된다. 결론적으로 neuroexocytosis가 정지된다. Neuromuscular junction에서 아세틸콜린 분비가 저해되면 근육의 이완성 마비가 일어나게 되고 이것이 주름의 제거 또는 잘 알려진 보톡스의 여러가지 약효의 바탕 원리이다. 보톡스는 사각턱 치료, 안면 마비, 다한증, 편두통 등에 사용되고 있다. 보톡스는 매우 강력한 신경독으로서 의학적 처치를 필요로 하는 제품이라 화장품 소재를 대상으로 하는 본 기고에서는 논외로 하고자 한다.

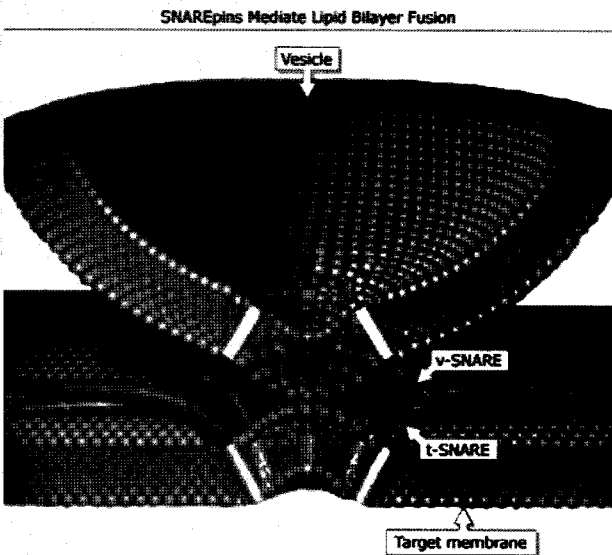


그림 2. SNARE에 의한 막 융합 모델.

3.2. SNARE 복합체 형성을 저해하는 펩타이드

전세계의 보톡스 시장은 약 16억달러 (1조 8000억원)에 달하며 매출의 상당 부분은 주름 제거용으로 이용되고 있다. Cosmeceuticals의 전세계 시장 규모는 2007년 약 350억 달러에 달하는 것으로 예측되고 있으며, 이 가

운데 약 절반정도가 주름 제거용 화장품인 것으로 추정되고 있다. 따라서 현재 주름 제거용 화장품 시장은 오히려 보톡스 시장보다 10배 이상 큰 규모인 것으로 추산된다. 주름 개선 기능성은 elastin 생성 및 분해 촉진, collagen 생성 촉진, matrix metalloproteinase 억제, dermo-epidermal junction 강화, 피부 glycosaminoglycans 생성 촉진, 보톡스 유사 기능을 이용한 주름 억제 등을 통해서 이루어지고 있다. 이 중에서 보톡스 유사 기능을 한다고 알려져 있는 SNARE 단백질에서 유래한 6mer의 펩타이드 (Argireline)와 이에 기반을 둔 유도체 등이 소위 “바르는 보톡스”라고 하여 막대한 시장을 형성하고 있으나, 본 연구자의 연구에 의하면 분자적인 수준에서는 매우 약한 활성을 보였다 (Jung et al., 2008). 효과의 유무와 그 정도를 떠나, 주름개선 (제거)을 목적으로 하는 화장품 시장은 세계적으로 수십조원의 시장을 형성하고 있으며, 그 중 상당부분이 유사 보톡스의 원리에 근거하고 있다.

유사보톡스 펩타이드의 원리는 매우 간단하다. SNARE complex 형성 시에 중간에 끼어 들어 SNARE complex 형성을 저해하는 펩타이드들이다. 이들은 대부분 아지렐린의 아미노산 서열에 기반을 두고 있으며 부가적으로 세포 투과성을 부여한다든지 세포 내에서의 안정성을 부여함으로써 그 기능성을 높이고자 하는 제품들이다. 유사보톡스 펩타이드들은 SNARE 단백질들과 함께

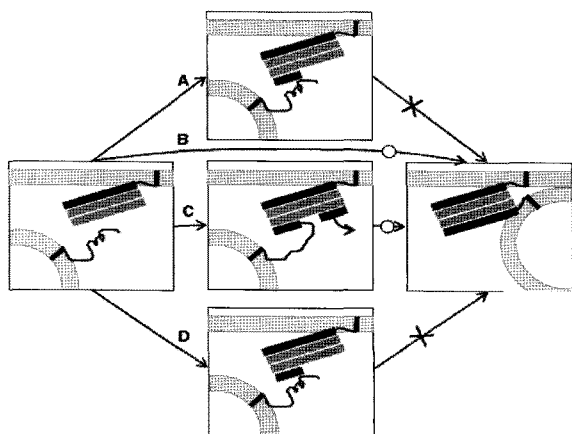


그림 3. 펩타이드에 의한 막융합 억제 (a) N-peptide는 SNARE complex 형성을 효율적으로 잘 저해한다 (b) 저해 펩타이드가 없을 경우에는 막융합이 잘 일어난다 (c) SNARE의 다른 부위에 부착하는 펩타이드는 complex 형성 도중에 제거되어 그 막융합 저해 효능이 현저히 저해된다. (d) 다른 sequence를 가지고 있는 N-peptide도 막융합을 잘 저해한다.

섞은 이후에 SNARE complex 형성이 저해되는 성질을 이용하여 탐색한 것들이다. 재미있는 사실은 본 연구자의 실험에 의하면 이들 펩타이드들이 SNARE가 일으키는 막융합을 거의 저해하지 못한다는 사실이다. SNARE complex 형성은 저해하는데 SNARE가 일으키는 막융합을 저해하지 못한다는 사실은 일견 이해가 되지 않는 부분이 있다. 왜냐하면 SNARE complex 형성은 막융합의 핵심현상이기 때문이다. 바퀴가 있어야 굴러가는 마차의 브레이크를 달았는데 마차는 잘 굴러가는 형국이다. 그 브레이크는 무엇이 잘 못된 것인가?

이러한 현상은 SNARE complex 형성의 방향성과 관련이 있다. SNARE 단백질의 카르복실말단은 각각의 membrane에 부착되어 있다. 따라서 아미노말단부터 SNARE 단백질들이 만나기 시작하여 지퍼를 채우듯이 점점 카르복실말단까지 complex의 형성이 완성된다. 이러한 모양을 두고 SNARE complex의 형성을 SNARE zippering이라 부르기도 한다. 만약 SNARE 단백질 중 수용성 부위만을 정제한 이후에 이들과 저해제를 서로 섞어서 SNARE complex 형성 저해를 측정하면 SNARE complex의 어느 쪽에 끼어들든지 간에 SNARE complex의 형성 정도가 감소되는 것으로 관찰될 수 있다. 그러나 본 연구자의 연구에 의하면 SNARE 단백질의 카르복실말단 쪽이나 중간 부위에 부착하여 SNARE complex 형성을 저해하는 펩타이드는 실제 상황 (SNARE 단백질들이 각각의 membrane에 부착되어 있다가 막융합을 이루는 상황)에서는 아주 쉽게 제거가 된다. 아미노말단에서 시작한 지퍼링이 펩타이드가 붙어 있는 부위까지 도달하면 꺾질을 벗기듯이 쉽게 그 펩타이드를 떼어내고 지퍼링을 완성함으로써 막융합을 이룬다. 이에 반하여 SNARE complex가 형성되기 시작하는 아미노말단에 부착된 펩타이드는 제거될 수 없다. 왜냐하면 membrane과 membrane 사이의 반발력으로 인하여 카르복실말단 쪽에서 먼저 지퍼링이 일어날 수 없기 때문이다. 만약 SNARE 단백질의 아미노말단쪽에 transmembrane domain이 있었다면 카르복실말단에 부착하는 펩타이드의 효과가 뛰어났겠지만 현실은 그렇지 않다. 아쉽게도 아지렐린을 포함한 기존에 알려진 펩타이드는 이러한 이유로 인해 막융합 저해 효과가 매우 미미하다. 이들을 뉴

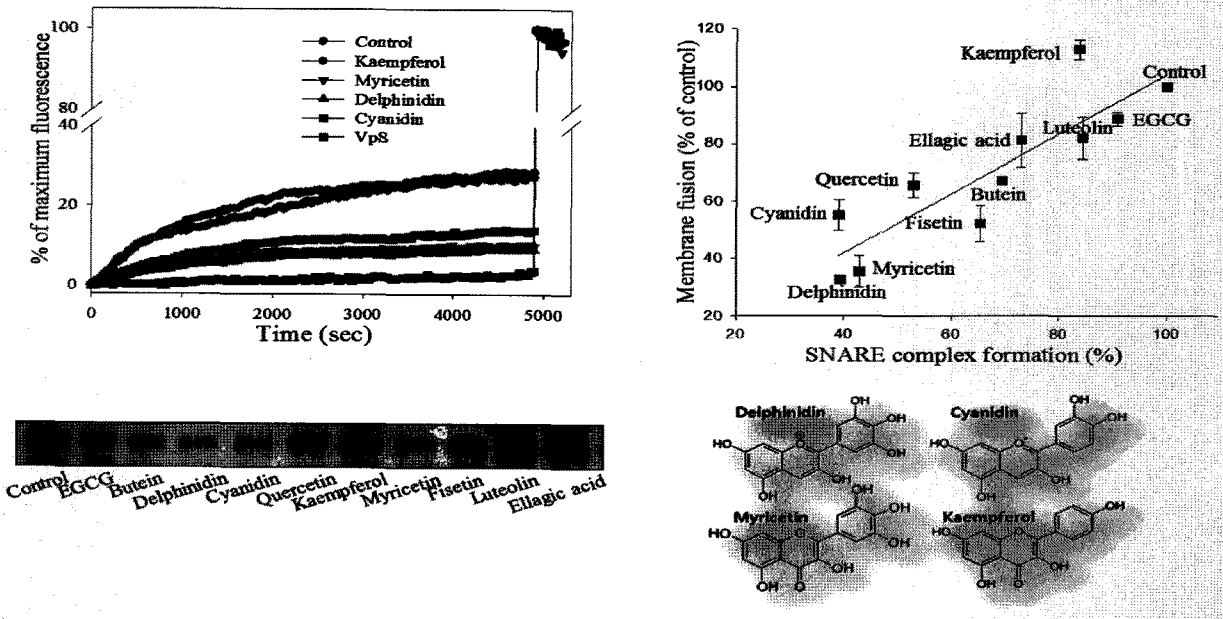


그림 4. 저분자 화합물의 SNARE에 의한 막 융합 현상 억제능. (a) 저분자 화합물의 유무에 따른 percent of maximum fluorescence intensity. (VpS: VAMP-2에서 transmembrane domain이 제외된 soluble domain) (b) 막 융합 현상 관찰 후 시료의 SNARE complex 형성 정도를 anti-SNAP25 antibody를 이용하여 Western blot으로 알아봄. (c) 억제 능이 가장 효과적이었던 delphinidin, cyanidin, myricetin 과 control polyphenol인 kaempferol의 chemical structure. (d) 막 융합 정도와 SNARE complex 형성 정도 간의 연관성 (e) inhibitory small molecule compounds의 막 융합 현상 억제에 대한 IC50 values.

런 세포에 투여하여도 아세틸콜린 분비 저해능이 관찰되지 않는다. 이에 반하여 아미노말단에 부착되는 펩타이드 (N-peptide)는 매우 우수한 막융합 저해능과 신경전달물질 분비 저해능을 보인다 (Jung et al., 2008).

4. 저분자 천연물 보톡스를 이용한 SNARE 복합체 형성 저해

상기 하였듯이 보톡스의 상업적인 성공으로 인하여 SNARE complex 형성을 경쟁적으로 저해하는 물질에 대한 관심도 최근 매우 높다. SNARE complex 형성의 경쟁적 저해제는 SNARE 단백질들이 four-helix bundle을 만드는 중간에 끼어들어 complex 형성을 억제함으로써 결과적으로 보톡스와 동일한 효능을 내는 물질을 말한다. 상기한 유사보톡스 펩타이드는 상업적 성공 가능성을 보여주는 매우 좋은 예이다. 합성펩타이드의 기능성 화장품 소재로서의 장단점을 떠나 저분자 화합물을 이용하여 SNARE complex 형성을 조절하는 기술은 학문적으로나 산업적으로 매우 흥미롭다. 지금까지 아무도 해보지 않은 미지의 영역이라는 데에 그 첫 번째 가치가 있으

며 두 번째로는 이를 이용하여 막융합의 분자 기전에 대한 보다 면밀한 조사가 가능하다는 것이다. 산업적으로는 본 기고에서 다루는 주름 제거용 기능성 화장품 소재로 활용 가능하다는 측면과 함께 신경이 집중적으로 배치되어 있는 뇌신경질환이나 정신병 등의 치료제 개발 지점을 제공할 수 있다. 이러한 이유로 인해 본 연구자는 저분자 화합물에 의해 SNARE complex 형성이 특이적으로 제어될 수 있는지를 demonstration 해보고자 하였으며 helix bundle에 잘 끼어 든다고 알려진 아로마 화합물 그 중에서 폴리페놀 성분을 가지고 연구에 착수하였다. 처음부터 수십만~수백만 종의 화합물 라이브러리를 뒤지는 것 보다는 한정된 수의 시료를 가지고 일하는 것이 그 일의 가능성을 입증하는 것에는 훨씬 유용하기 때문이다.

4.1. 저분자 화합물의 SNARE에 의한 막 융합 현상 억제

폴리페놀에서 유래한 저분자 화합물들에 대하여 이들이 막융합을 실제로 억제하는지 확인하였다. 형광물질로 표식된 liposome에 SNARE 단백질을 reconstitution한 후 막융합이 일어남에 따라 FRET (fluorescence resonance energy transfer) 값이 증가하는 방법을 이용

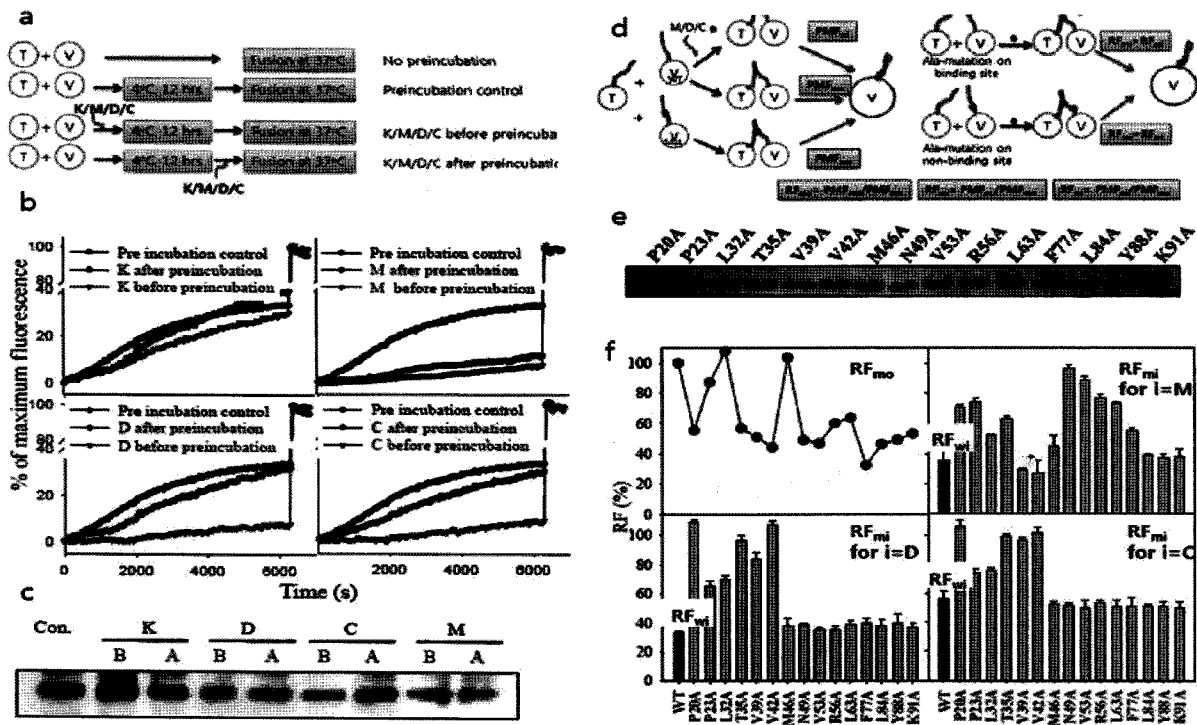


그림 5. Binding mechanism 연구 (a) 실험과정 요약 (b) SNARE 억제제의 단계별 막 융합 저해 효과 (c) SNARE complex 형성에 대한 Western blot 분석(B: addition of inhibitors before preincubation, A: addition of inhibitors after preincubation) (d-f) Ala-scanning을 통한 binding site 결정.

하여 폴리페놀 화합물들의 막융합 저해능을 조사하였다. 실험 결과 몇몇 물질들에 대하여 막 융합 현상이 저해되었음을 확인할 수 있었다. (그림 4a) 또한 이 물질들의 막 융합 저해현상이 SNARE complex 형성을 억제하였기 때문이란 것도 확인하였다 (그림 4b). 그 중 가장 효율적으로 막융합을 저해하는 미리세틴, 델피니딘, 시아니딘에 대하여 더욱 심도있는 연구를 수행하였다. 캄페롤이라 불리는 화합물은 거의 아무런 효능을 보이지 않아 대조구로 배치하였다.

4.2. Binding mechanism 탐구

앞서 확인한 막 융합의 큰 저해 효과를 보였던 세 물질에 대하여 이 물질들이 SNARE complex를 형성하는 과정 중 어느 부분에 붙어서 효과를 나타내는지 알아보기 위하여 binding mechanism을 확인해 보았다 (그림 5). 막융합이 일으키기 전 4°C에서 미리 반응을 시키면 (preincubation) 막융합은 일어나지 않지만 SNARE 단백질의 아미노말단 부분이 부분적으로 complex를 형성한다고 알려져 있다. Preincubation을 하기 전과 후에 화

합물을 처리하여 막융합 정도의 양상을 비교한다면 이 화합물들의 작용 위치를 간접적으로 확인할 수 있을 것이다. 실험 결과 델피니딘과 시아니딘은 preincubation을 한 후에는 즉, 아미노말단쪽의 SNARE가 부분적으로 complex를 형성하고 있을 때에는 작용을 하지 못했지만 preincubation을 하기 전에는 막 융합을 매우 큰 비율로 억제하였음을 확인할 수 있다. 그에 반해 미리세틴은 preincubation을 하기 전과 후의 막 융합 양상이 거의 흡사했다. 또한 더욱 정밀하게 이들의 부착 부위를 확인하기 위해 SNARE 단백질의 아미노산 잔기를 알려낸 것으로 치환하여 폴리페놀에 의해 막융합이 저해되는 정도의 변화를 정도를 확인하였다. 델피니딘과 시아니딘은 SNARE complex의 아미노말단 부근에, 미리세틴은 중간 부분에 부착되는 것으로 확인되었다 (Yang et al., 2010).

4.3. Neuronal PC12 세포에서의 신경전달물질 방출 저해능 조사

다음으로 실제로 in-vivo 상에서 이들 화합물의 신경 전달물질 배출 저해 효과를 알아보기 위해서 neuronal

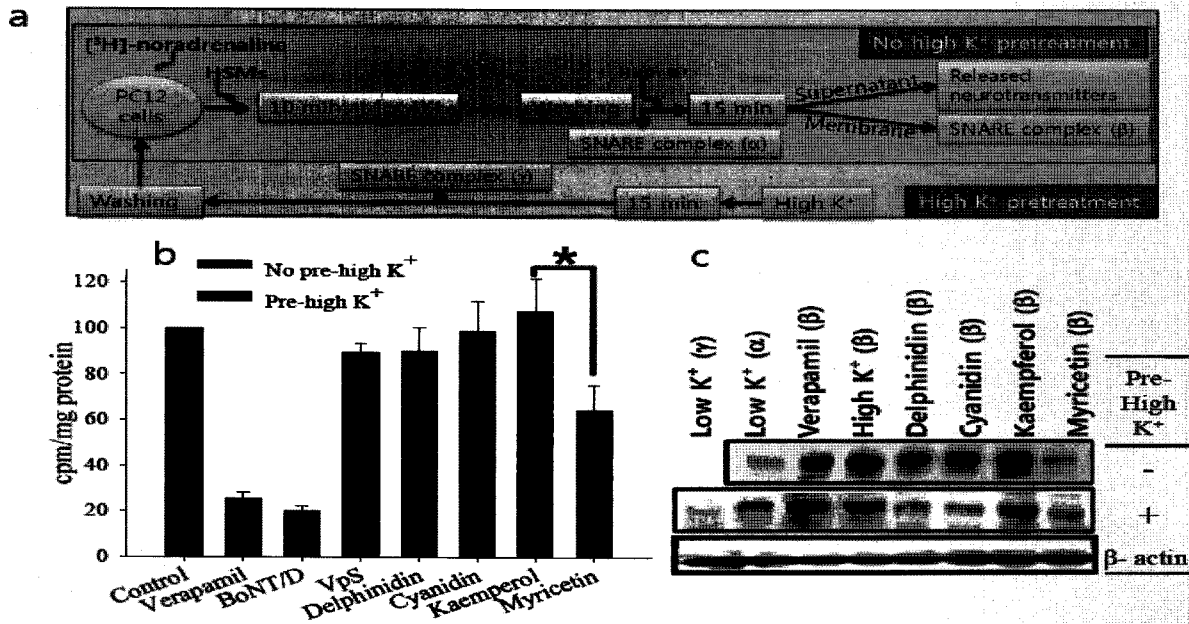


그림 6. 저분자 화합물의 PC12 cell에서 신경전달물질 방출 억제 효능 및 SNARE complex 형성 억제 효과 (a) 실험과정 요약. High K⁺ pretreatment (red box); no pretreatment (blue box). 15분 동안 high K⁺ 처리는 depolarization을 유도한다. (b) 저분자 화합물의 신경전달물질 방출 억제능 (c) SDS-resistant SNARE complex 형성 억제능.

PC12 세포에서 신경전달물질의 방출능을 확인해 보았다 (그림 6). 신경전달물질의 배출은 고농도의 포타슘 용액을 처리함으로써 유도하였고, 폴리페놀의 첨가 여부에 따라 신경전달물질 배출 정도와 SNARE complex 형성 정도를 관찰하였다 (Yang et al., 2010). 델피니딘과 시아니딘은 SNARE complex의 부분 복합체에는 영향을 미치지 않고 아미노말단에서 부분 복합체가 형성되는 시점에서 이를 저해하는 것을 다시 한번 확인할 수 있었다. 이에 반하여 미리세틴은 부분 복합체 형성의 이후에 부착되어 신경전달을 저해하였다.

5. 결론

막 융합 (membrane fusion)은 생체 내에서 일어나는 대표적인 cellular event의 하나로서 여기에는 많은 단백질이 관여한다. 그 중에도 많이 알려져 있는 단백질이 바로 SNARE 단백질이다. Neuronal SNARE는 신경전달 물질을 함유하고 있는 synaptic vesicle과 그들의 target이 되는 presynaptic membrane 간의 막 융합을 유도하면서 결과적으로 신경전달물질이 방출되게 한다. 소위 보톡스라 불리는 botulinum neurotoxin은 neuronal

SNARE 단백질을 특이적으로 절단함으로써 synaptic vesicle과 presynaptic membrane 간의 막 융합을 억제하고 결과적으로 신경전달을 차단한다. Neuromuscular junction에서의 신경차단은 근육의 이완성 마비를 일으켜 주름 제거 뿐만 아니라 편두통, 사시, 목소리 떨림증, 뇌성마비, 요실금, 다한증 등 매우 광범위한 범위의 효능을 갖는다. Myricetin, delphinidin, cyanidin과 같은 폴리페놀 화합물은 SNARE 단백질들이 four-helix bundle을 만드는 중간에 경쟁적으로 끼어들어 결과적으로 보톡스와 동일한 효능을 내는 “저분자 천연물 보톡스”이다 (그림 7). 이들은 기존의 합성 펩타이드에 비하여 매우 높은 수준으로 막 융합과 신경전달물질 방출을 저해하였으며 세포막 안으로 쉽게 투과되어 기능을 발휘한다. 이에 뛰어난 효능과 안전성을 갖추었을 뿐만 아니라 경제적이고 소비자 친화적인 폴리페놀 유래의 천연물 보톡스를 이용함으로써 주름개선 효능을 갖춘 기능성 화장품 소재의 개발이 가능할 것으로 사료된다.

한편, 주름 개선 효능을 내기 위해 적용되었던 방법론은 저분자 천연물 보톡스를 이용하면 항아토피능을 갖는 소재의 개발에도 이용 가능하다. 아토피는 알레르기성 질환의 일종으로 알레르기 반응과 밀접한 연관을 가지는 비

만세포의 과립 분비를 억제함으로써 가능할 것이라 생각 된다. 비만세포의 SNARE 단백질들에 대한 저분자 화합물의 막 융합 저해 및 과립 분비가 억제됨을 확인됨으로써, 저분자 보톡스가 비만세포의 SNARE에도 효과를 나타냄이 증명되었다. 이는 앞으로 저분자 천연물 보톡스가 주름 개선 뿐만 아니라 아토피성 피부염 치료제로써도 개발되는데 있어서 많은 도움을 줄 것이라 예상 된다.

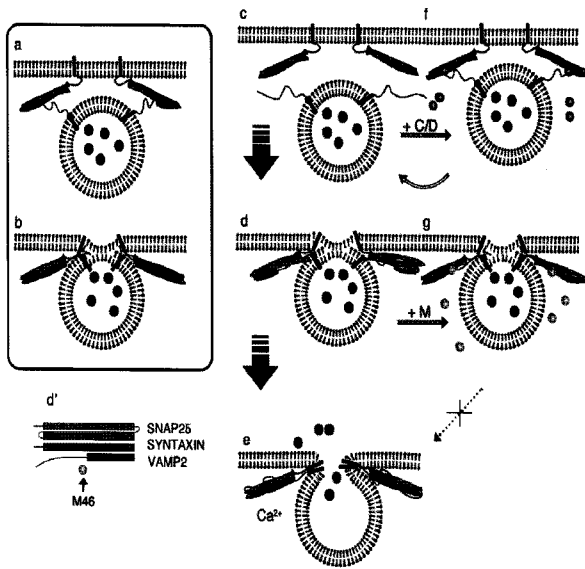


그림 7. Neuronal SNARE에 작용하는 저분자 화합물에 대한 proposed model. Delphinidin, cyanidin, myricetin 3종이 가장 효능이 뛰어나다. Delphinidin과 cyanidin은 SNARE complex의 N-terminal 쪽에 binding 하여 N-terminal nucleation을 저해하였으며, myricetin은 middle region에 binding하여 SNARE complex를 half-zipped된 상태로 정지시켰다. Membrane 구조의 분석결과 myricetin은 membrane fusion을 hemifusion 상태에서 정지시키고 있다.

6. 참고문헌

- [1] Brunger, A. T. (2001). Structure of proteins involved in synaptic vesicle fusion in neurons. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 30, 157-71.
- [2] Chen, Y. A., Scales, S. J., and Scheller, R. H. (2001). Sequential SNARE assembly underlies priming and triggering of exocytosis. *Neuron* 30, 161-70.
- [3] Fiebig, K. M., Rice, L. M., Pollock, E., and Brunger, A. T. (1999). Folding intermediates of SNARE complex assembly. *Nat Struct Biol* 6, 117-23.
- [4] Frey, G., Rits-Volloch, S., Zhang, X. Q., Schooley, R. T., Chen, B., and Harrison, S. C. (2006). Small molecules that bind the inner core of gp41 and inhibit HIV envelope-mediated fusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 13938-43.
- [5] Jung, C. H., Yang, Y. S., Kim, J. S., Shin, J. I., Jin, Y. S., Shin, J. Y., Lee, J. H., Chung, K. M., Hwang, J. S., Oh, J. M., Shin, Y. K., and Kweon, D. H. (2008). A search for synthetic peptides that inhibit soluble N-ethylmaleimide sensitive-factor attachment receptor-mediated membrane fusion. *FEBS J* 275, 3051-63.
- [6] Kubista, H., Edelbauer, H., and Boehm, S. (2004). Evidence for structural and functional diversity among SDS-resistant SNARE complexes in neuroendocrine cells, pp. 955-966.
- [7] Liu, S., Wu, S., and Jiang, S. (2007). HIV entry inhibitors targeting gp41: from polypeptides to small-molecule compounds. *Curr Pharm Des* 13, 143-62.
- [8] Sollner, T., Whiteheart, S. W., Brunner, M., Erdjument-Bromage, H., Geromanos, S., Tempst, P., and Rothman, J. E. (1993). SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion. *Nature* 362, 318-24.
- [9] Stow, J. L., Manderson, A. P., and Murray, R. Z. (2006). SNAREing immunity: the role of SNAREs in the immune system. *Nat Rev Immunol* 6, 919-929.
- [10] Weber, T., Zemelman, B. V., McNew, J. A., Westermann, B., Gmachl, M., Parlati, F., Sollner, T. H., and Rothman, J. E. (1998). SNAREpins: minimal machinery for membrane fusion. *Cell* 92, 759-72.
- [11] Yang, Y., Shin, J. Y., Oh, J. M., Jung, C. H., Hwang, Y., Kim, S., Kim, J. S., Yoon, K. J., Ryu, J. Y., Shin, J., Hwang, J. S., Yoon, T. Y., Shin, Y. K., and Kweon, D. H. (2010). Dissection of SNARE-driven membrane fusion and neuroexocytosis by wedging small hydrophobic molecules into the SNARE zipper. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 22145-50.