

O-GlcNAc 당단백질

조진원

연세대학교 생물학과
chojw311@yonsei.ac.kr

1980년대 중반까지만 해도 핵이나 세포질에는 당단백질이 존재하지 않는다고 믿었다. 그러나 그 이후 핵이나 세포질에서 단백질의 serine이나 threonine의 수산기(-OH)에 O-linked N-acetylglucosamine(GlcNAc)으로 당화가 되어 있는 많은 당단백질을 발견하게 되었다. 그림 1은 단백질에 β-연결로 다이내믹하게 결합되어 있는 O-GlcNAc의 구조를 보여주고 있다. 본 고에서는 현재까지 유일하게 알려진 세포질이나 핵에 존재하는 O-GlcNAc 당단백질이 밝혀지게 된 배경과 어떤 단백질에 O-GlcNAc가 존재하고 있는지, 어떤 기작으로 발현이 조절되는지에 대해 서술하려고 한다.

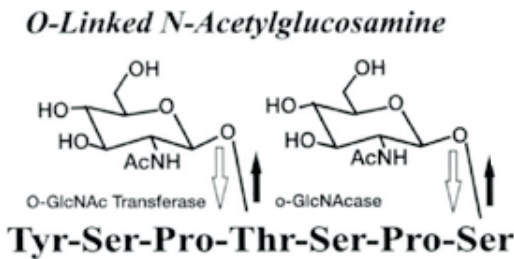


그림 1 O-GlcNAc의 구조
화살표는 다이내믹한 수식화가 이루어지고 있음을 나타낸다. O-GlcNAc는 O-GlcNAc transferase(s)와 O-GlcNAcase(s)에 의해 매우 빠르게 첨가되고 제거되어진다. 펩타이드 sequence는 전형적인 O-GlcNAc 연결 부위이지만 consensus sequence는 없다.

역사적 배경⁽¹⁻⁶⁾

세포질 내의 O-GlcNAc는 1984년에 murine lymphocytes에서 최초로 발견되었다. O-GlcNAc를 검출하는 방법은 그림 2와 같이 galactosyltransferase와 UDP-[³H]Gal을 사용하는 것이다. 1986년에 O-GlcNAc는 쥐 간의 미토콘드리아를 제외하고

모든 세포소기관과 세포질에 많이 존재하고 있음이 밝혀졌다. O-GlcNAc 당단백질은 핵에 제일 많이 존재하고 있다 (moles of sugar per mole of protein). 특히 핵질과 핵공에서 다량의 O-GlcNAc 당단백질이 발견되었다.

또한 1987년에 glycophorin의 세포질 부위를 spectrin/actin 세포골격에 연결하는 Band 4.1 단백질도 O-GlcNAc로 당화가 되어 있음을 세포질 단백질로는 처음으로 발견되었다. 1989년 O-GlcNAc 당단백질은 초파리 유생의 침샘에 존재하는 polytene 염색체를 따라 아주 많이 존재하고 있음이 밝혀졌고 O-GlcNAc의 수준은 유전자 전사의 활성 부위에서 현저하게 줄어드는 것으로 나타났다. 그 후 생화학적인 실험을 통해 초파리 chromatin 단백질들이 O-GlcNAc로 당화가 되어 있음을 밝혔었다.

이들 초기 연구 이후에 O-GlcNAc로 수식화 된 많은 수의 세포질 또는 핵 단백질들이 발견되었고 표 1에 현재까지 밝혀진 O-GlcNAc 당단백질을 요약하였다.

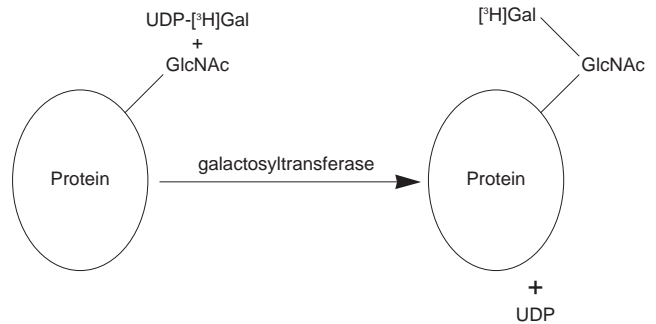


그림 2 O-GlcNAc의 galactosyltransferase에 의한 labeling
순수 분리된 galactosyltransferase와 UDP-[³H]Gal을 사용하여 O-GlcNAc에 방사성 동위원소를 갖도록 표지할 수 있다.

| Nuclear proteins | Cytoskeletal proteins | Other proteins |
|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| Nuclear pore proteins | cytokeratins 13, 8, 18 | 92-kD Ser protein |
| RNA polymerase II | neurofilaments H, M, L | p43/hnRNP |
| Many transcription factors | human erythrocyte band 4.1 | adenovirus fiber |
| c-Myc oncoprotein | synapsin I | human CMV UL32 |
| v-Erb-a oncoprotein | many synaptic vesicle proteins | rotavirus NS26 protein |
| p53 tumor suppressor | MAPs | baculovirus gp41 tegument protein |
| SV40T antigen | tau | p67 translation regulation protein |
| Tyrosine phosphatase | talín | malarial proteins |
| Many chromatin proteins | vinculin | trypanosome proteins |
| Estrogen receptors | clathrin assembly protein AP3 | giardia proteins |
| Fungal DNA-binding proteins | Aplasia | E. histolytica proteins |
| | neuron proteins | |
| | α-crystallins | |
| | | schistosome proteins |
| | | β-amyloid precursor proteins |

표 1 Identified O-GlcNAcylated proteins

핵에 존재하는 O-GlcNAc 당단백질^{1,5,9,10)}

핵공 당단백질(Nucleophorins)

O-GlcNAc의 특이적인 단일항체나 GlcNAc에 결합하는 lectin인 WGA를 처리하면 핵으로의 물질 수송이 이루어지지 않기 때문에 핵공 O-GlcNAc 당단백질은 핵으로의 물질 수송에 중요할 것으로 생각되었다. 몇몇 실험으로 핵공에 존재하는 당단백질은 핵으로 수송되는 물질의 초기 peripheral binding에 관여하고 있음을 알게 되었다. 직접적인 증거는 *Xenopus* 난자 핵막에서 WGA와 결합하는 핵공 당단백질을 제거하고 나머지 추출물로 재조합하면 핵공과 닮은 형태로 만들어지지만 핵 수송에 결합을 보였고 다시 여기에 제거되었던 O-GlcNAc로 수식화 된 핵공 단백질을 첨가하면 수송 능력을 회복시킬 수 있었다. 따라서 이는 O-GlcNAc 당단백질이 핵-세포질 수송에서 중요한 역할을 담당하고 있다는 것을 의미한다.

O-GlcNAc 당이 핵으로의 물질 수송에 직접적으로 관여하고 있는가는 *Xenopus*의 O-GlcNAc 핵공 단백질을 효소를 사용해서 GlcNAc에 Gal을 붙이고 다시 핵공을 재조합함으로써 알게 되었다. Gal로 캡핑된 O-GlcNAc 당단백질로 재조합된 핵공은 핵으로 물질 수송을 하는 데 영향을 미치지 못했다. 이는 핵공 단백질에 O-GlcNAc 당단백질이 많이 존재하기 때문에 핵으로의 물질수송에 O-GlcNAc에 결합하는 lectin이 작용할 것이라고 믿어왔었는데 이런 기능을 수행하는 lectin이 존재하고 있지 않다는 결론을 내릴 수 있다.

Chromatin 연관 단백질과 전사

많은 chromatin 단백질들은 O-GlcNAc로 당화가 되어 있다. 그 중 거의 모든 RNA polymerase II 전사 인자는 O-GlcNAc화 되어 있다. 전사 인자의 O-GlcNAc 당화의 기능은 전사 인자의 핵으로의 수송, multimeric complex로 조합하는 일, 그리고 인산화의 조절 등의 기능을 수행할 것이라고 생각된다.

이러한 전사 조절 인자 외에 RNA polymerase II의 catalytic subunit 또한 carboxy 말단 부위에 여러 개의 O-GlcNAc로 당화가 되어 있다. mRNA를 전사하는 RNA polymerase II는 최소한 10개의 서로 다른 polypeptide subunit으로 구성된 복합 효소이다. 진핵 세포의 RNA polymerase II의 catalytic subunit는 독특한 7개의 아미노산 서열(-Tyr-Ser-Pro-Tyr-Ser-Pro-Ser-)이 carboxy 말단(CTD) 부위에 존재하고 있고 이 서열은 최소한 50번 이상 반복되어 있다. 그림 3은 전사과정 중에 O-GlcNAc가 어떻게 작용하는지를 보여주고 있다. 전

사가 진행되는 동안 CTD는 완전히 인산화 되어있다. 비인산화 되어 있는 RNA polymerase II(form II A)는 CTD에 O-GlcNAc화 되어있다. 인산화가 되어 있는 RNA polymerase II(form II O)에서는 O-GlcNAc가 발견되지 않은 것으로 보아 O-GlcNAc와 인산화는 서로 reciprocal하게 기능한다는 것을 알 수 있다. 즉 이러한 발견은 O-GlcNAc화는 전사의 초기 과정에 매우 중요하다는 것을 의미하며 아마도 preinitiation complex를 만드는데 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 생각된다. Initiation이 되면 바로 CTD에 존재하는 O-GlcNAc는 즉시 제거되고 대신 인산화 되어 elongation이 시작한다. 분명한 것은 전사의 elongation에 관여하는 많은 단백질들은 역동적으로 O-GlcNAc화되고 이 탄수화물은 전사 과정에 직접적으로 관련되어 있다는 것이다.

핵 내에 존재하는 효소로서 성장, 증식, 분화에 관련된 여러 과정을 조절하는 효소인 casein kinase II 역시 α 와 α' subunit에 다수의 O-GlcNAc가 발견되고 있다. 하지만 β -subunit에서는 발견되지 않았다. 흥미롭게도 casein kinase II에 존재하는 중요한 O-GlcNAc 부위는 Cdc2/p34 kinase에 의해 사용되는 regulatory 인산화부위 바로 옆에 존재하고 있다.

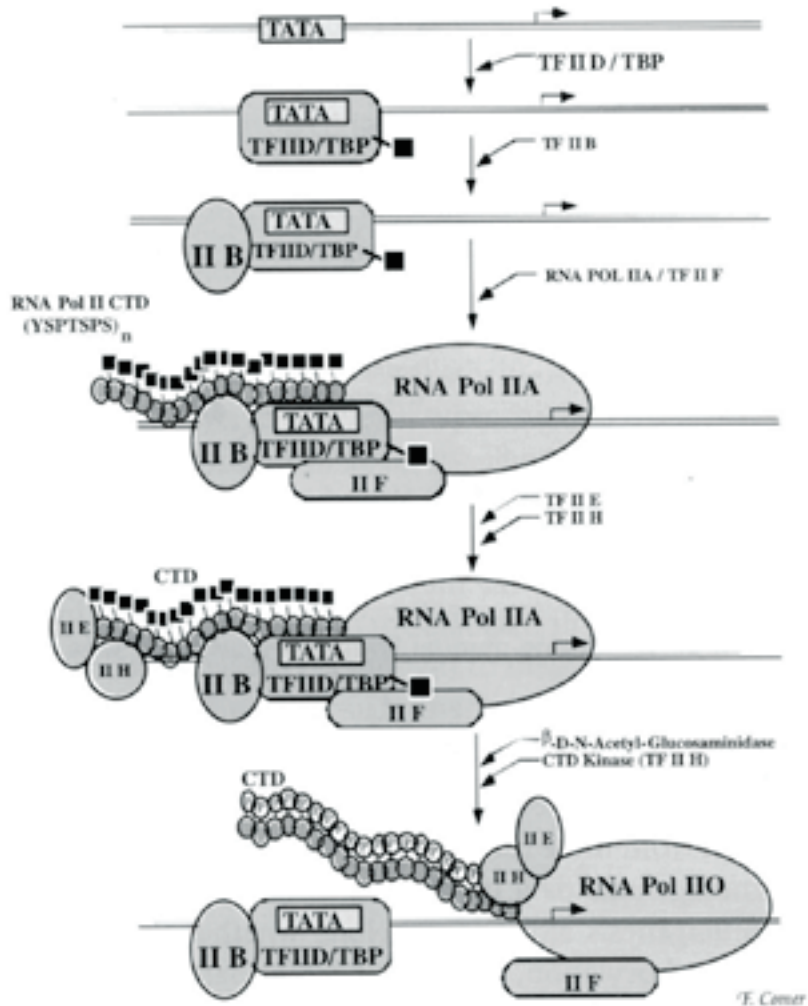


그림 3 전사 과정 중 O-GlcNAc의 역할에 대한 모델. 가설은 다음과 같다. O-GlcNAc는 전사 시작에 중요하고 elongation이 되기 전에 RNA polymerase의 CTD로부터 제거되어진다. 최근의 연구에서 TATA-binding 단백질 역시 O-GlcNAc로 수식화 되어있음이 밝혀졌다. 그림에서 검정색 네모는 O-GlcNAc를 나타낸다.

Nuclear Oncogene과 Tumor Suppressor Proteions

c-Myc oncoprotein은 helix-loop-helix leucine zipper 인산화 단백질로 Max 단백질과 heterodimer를 형성하고 유전자의 전사를 조절한다. c-Myc은 포유류 시스템과 baculovirus에서 overexpression 된 재조합된 단백질에서 O-GlcNAc화 되어있다는 것이 밝혀졌다. 재조합된 c-Myc의 site analysis 에 의해 O-GlcNAc가 붙는 곳은 58번째 Thr임이 밝혀졌다. 중요한 것은 바로 이 자리가 trans-activating 도메인 내에 위치하는 인산화되는 아미노산이고 retroviral v-Myc 단백질이나 인간의 Burkitt과 AIDS에 연관된 림프종에서 발견되는 Myc 단백질에서는 serine이나 threonine인 이외의 다른 아미노산으로 돌연변이 되어 있다. 58번째 Thr가 돌연변이 되면 형질전환이 촉진되고 oncogene 단백질의 tumor inducing potential이 증가하게 된다. 이런 연구 결과는 생물학적으로 중요한 부위에 당화와 인산화가 서로 경쟁적으로 일어나게 되어 c-Myc 전사 인자/oncogene 단백질의 기능을 매개하는 중요한 역할을 담당하고 있다는 직접적인 증거가 된다.

인간의 종양의 약 반 이상의 경우 tumor suppressor인 p53이나 전사조절인자가 돌연변이 되어 있는데 이 역시 O-GlcNAc화되어 있다. 높은 생물학적인 활성과 DNA binding affinity를 갖는 EB-1 p53은 p53의 carboxy 말단에 있는 basic 지역이 O-GlcNAc으로 masking 되어있다. 그렇지 않으면 DNA binding이 억제된다. 따라서 p53의 이 부분에 O-GlcNAc로 수식화 되어 있는가에 따라 DNA에 대한 친화력이 조절되고 있다.

세포골격과 막에 존재하는 O-GlcNAc 단백질^{6,10)}

적혈구의 세포 형태를 유지하는데 중요한 역할을 담당하는 인간의 Band 4.1 이 O-GlcNAc로 수식화된 세포 골격 단백질로는 처음으로 발견되었다. 1988년 소포체와 골지체의 막단백질의 세포질 부위에 O-GlcNAc가 존재하고 있다는 확실한 증거가 보고되었다. 이 후로 다양한 세포 골격 단백질과 막과 연관된 중요한 몇 개의 단백질에서 발견되기도 했다. 특히 강조하고 싶은 것은 β -amyloid 전구 단백질의 세포질 쪽 부위에 O-GlcNAc이 발견되었다는 점이다. O-GlcNAc이 수식화되는 부위와 단백질 분해에 관여하는 PEST sequence가 비슷하다는 점은 O-GlcNAc화가 아마도 알츠하이머 질환과 연관된 β -amyloid 펩티드를 생성하는 β -amyloid 전구 단백질의 분해에 어떤 역할을 담당하고 있을 수 있음을 의미한다.

세포골격 "Bridging" 단백질

몇 가지 O-GlcNAc화 된 세포골격 단백질인 Band 4.1, vinculin, talin, 그리고 synapsin 등은 인산화에 의존하여 세포골격과 막의 가역적인 가교 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다(표 1). 예를 들면, O-GlcNAc는 platelet의 vinculin에서 발견되었고 이는 thrombin이 매개된 platelet 활성화에 다이내믹하게 반응한다. 눈의 렌즈에 많이 존재하는 α crystallin은 intermediate filament의 조합에 관여하는 chaperone이다. α crystallin은 다이내믹하게 O-GlcNAc되어 있고 turn over도 빠르게 진행된다. Talin은 vinculin을 경유해서 integrin을 세포골격에 연결시켜주는 단백질로 역시 O-GlcNAc로 수식화 되어 있다. 아마도 O-GlcNAc는 talin과 vinculin의 상호작용에 어떤 역할을 담당할 것으로 믿어진다. 마찬가지로 O-GlcNAc로 수

식화된 synapsin I은 synaptic vesicle과 세포골격과의 상호작용을 매개하는 것으로 생각된다. 그러므로 비록 직접적인 증거는 아직 제시되지 못했지만 O-GlcNAc는 단백질과 단백질의 상호작용(예, 세포골격의 organization 등)을 매개하는데 중요한 역할을 담당하는 것으로 믿어진다.

Intermediate Filament

Cytokeratin은 intermediate filament의 한 종류로 표피세포의 세포골격계의 필수적인 구성단백질이다. 21개 이상의 cytoke- ratin이 발견되었고 조직 특이적으로 분화함에 따라 발현되고 있다. Cytokeratin 13은 internal stratified epithelia에서 가장 많이 존재하는 intermediate filament 단백질 가운데 하나이고 O-GlcNAc로 수식화 되어있다. WGA-blotting 방법으로 조사한 결과 cytoke- ratin 13에 수식화 되어있는 O-GlcNAc은 그 정도가 다양하고 세포마다 다른 것으로 나타났다. 인간의 HT29 colonic 세포로부터 유래된 cytoke- ratin 8과 18도 O-GlcNAc로 수식화 되어 있다. 펩타이드 mapping에 의해 여러 개의 O-GlcNAc 부위가 있다는 것을 알게 되었고 pulse-chase 방법에 의해 cytoke- ratin의 turn-over rate보다 O-GlcNAc의 turn-over가 더 빠르다는 것을 알게 되었다. 이런 사실은 O-GlcNAc 수식화는 매우 다이내믹하다는 것을 의미한다. HT29 세포가 colcemid에 의해 G2/M 세포주기에서 멈추게 되면 cytoke- ratin의 인산화와 O-GlcNAc화가 증가하게 된다. 그러나 G2/M block 상태에서 cytoke- ratin 8의 경우 인산화가 주로 증가하게 되고 cytoke- ratin 18의 경우 O-GlcNAc화가 증가하게 된다. 반면에 aphidicolin-synchronized S-phase HT29 세포의 cytoke- ratin은 O-GlcNAc의 수식화가 증가되지 않는다. 비록 O-GlcNAc화와 인산화는 G2/M기에서 동시에 올라갔지만 이런 현상은 서로 다른 cytoke- ratin에서 일어나는 것 같다.

Neurofilaments

Site-mapping 연구에 의해 서로 다른 유형인 neurofilament H, M 혹은 L은 상당히 많이 O-GlcNAc화 되어있다. 이전의 neurofilament의 site-directed mutagenesis의 연구를 통해 O-GlcNAc로 수식화 되는 부위는 O-GlcNAc가 neurofilament의 조합에 직접적으로 관여하고 있음을 알게 되었다. 사실 대부분의 조합된 neurofilament에 존재하는 O-GlcNAc는 denaturation하거나 protease에 의해 조각으로 만들어지지 않는다면 galactosyltransferase와 hexosaminidase가 접근할 수 없다.

Microtubule-associated 단백질

소의 뇌로부터 추출한 microtubule-associated 단백질인 tau는 12개 이상의 O-GlcNAc site가 존재하고 평균적으로 단백질당 4개의 O-GlcNAc가 수식화되어 있다. 정상적인 신경세포에서는 axon의 microtubule의 organization에 관여한다. 그러나 알츠하이머 병에 걸린 환자의 신경세포에서는 tau는 비정상적으로 hyper-phosphorylation되어 있고 결과적으로 비정상적인 filament(PHF-tau)를 형성하게 되고 아마도 신경세포의 사멸과 연관되어 있는 것으로 생각된다. 그림 4에서 보는 것처럼 알츠하이머 병에 걸린 환자의 신경세포에서 관찰되는 비정상적 PHF-tau는 O-GlcNAc 접착 부위인 serine 또는 threonine에 O-GlcNAc 대신에 인산화가 되어 만들어진다. 알츠하이머 질환에서의 O-GlcNAc의 역할은 β -amyloid 단백질에 O-GlcNAc가 발견됨으로 더욱 흥미를 끌고 있다.

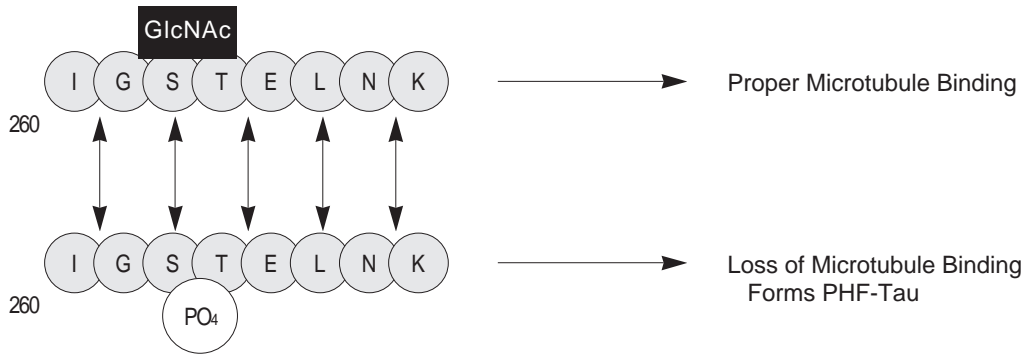


그림 4 알츠하이머 질환에서의 O-GlcNAc의 기능에 관한 모델.

이 모델은 MAP tau는 일반적으로 O-GlcNAc로 수식화 되어있음을 나타낸다. β -amyloid precursor 단백질의 세포질 쪽 부위도 O-GlcNAc로 수식화 되어있다. Hypoglycosylation이 되면 tau에 있는 인산화 부위가 노출되어 hyperphosphorylation이 되고 이는 neurofibrillary tangle을 유도하게 된다. 이 그림에서는 262번째 serine 부위를 보여주고 있지만 tau는 여러 곳에 인산화되기도 하고 O-GlcNAc화되기도 하며 이런 수식화는 알츠하이머 질환과 매우 밀접한 관계가 있을 것으로 생각된다.

다이나믹한 조절자로서의 O-GlcNAc^(7, 8, 13, 20)

O-GlcNAc cycling에 관여하는 효소들

UDP-GlcNAc:polypeptide O-GlcNAc transferase는 rat liver의 세포질로부터 추출되어 순수 분리되었다. 이 효소의 특징은 다음과 같다. (1) 세포질과 핵에서 동시에 발견된다. (2) UDP-GlcNAc가 nucleotide sugar donor이며 Km은 545 nM이다. (3) Mr이 110kD(α -subunit)과 78 kD(β -subunit)인 두 개의 subunit이 있다. (4) holoenzyme은 약 340 kD이며 이는 $\alpha\beta$ 로 되어있다. (5) photoaffinity labing 연구에 의해 활성부위는 α -subunit에 존재함을 알게 되었다. 두 subunit은 모두 tyrosine에 인산화 되어있고 O-GlcNAc로 수식화 되어 있다.

O-GlcNAc transferase를 encoding하는 유전자가 rat liver와 *C. elegans*에서 클로닝이 되었다. O-GlcNAc transferase는 지금까지 알려진 다른 glycosyltransferase와는 다르다. primary sequence 수준에서 *C. elegans*와 인간의 것이 상당 수준 conserved 되어있다. O-GlcNAc transferase의 놀라운 구조적인 특징은 11 tetratricopeptide repeat가 존재한다는 것이다. 이 repeat domain은 다양한 intra-와 interprotein 상호작용에 관여하고 있다고 생각된다. 이런 효소의 구조는 RNA polymerase II가 전사인자들에 의해 그 활성이 조절 받는 것처럼 여러 개의 tetratricopeptide-binding factor에 의해 그 활성이 조절될 것으로 보인다.

O-GlcNAc에 specific한 β -D-N-acetylglucosaminidase는 rat spleen 세포질에서 순수분리 되었다. 얼마나 많은 O-GlcNAcase가 존재하는지는 아직 모른다. 순수 분리된 O-GlcNAase의 활성은 리조솜에 존재하는 hexosaminidase와는 다른데 우선 이 효소의 활성 적정 pH는 6.4이고 GalNAc와 GalNAc alanogs에는 작용하지 못한다. 아직까지 O-GlcNAc의 활성 조절기구는 잘 모르고 있지만 유전자가 클로닝 되었으므로 곧 알 수 있을 것이다.

단백질 합성 조절

67-kD O-GlcNAc-modified 당단백질(p^{τ})은 eIF-2에 달라붙어 eIF-2 kinase에 의한 인산화를 저지시키고 그 결과 단백질 합성을 시작하게 한다. O-GlcNAc로 수식화된 p^{τ} 은 정상적인 조건에서 eIF-2의 α -subunit이 인산화 되는 것을 방지하고

starvation이 되면 p^{τ} 은 급속히 deglycosylation이된 후 분해되어 버린다. 이는 eIF-2 kinase가 eIF-2를 인산화 시키게 하고 단백질 합성 시작을 방해한다. Reticulocyte lysate에는 deglycosidase(O-GlcNAc)가 존재하지만 hemin이 있을 때는 latent한 상태로 있다. 그러나 hemin이 제거되면 deglycosidase는 p^{τ} 로부터 O-GlcNAc를 제거하게 되고 단백질의 합성이 정지된다. 이 결과는 O-GlcNAc화가 단백질 합성의 중요한 요소라는 것을 암시하고 있다.

미래의 연구 방향

비록 Ser(Thr)-O-GlcNAcylation이 약 16년 전에 알려지게 되었지만 여러 진핵 생물체의 세포질과 핵 내에 존재하는 단백질들이 인산화가 되어 다이나믹하게 수식화 되는 것처럼 매우 중요한 생명 현상으로 자리 잡을 것이다. O-GlcNAc화는 다음 세 가지 중요한 특징이 있다. (1) O-GlcNAc화가 일어나는 아미노산(*serine*과 *threonine*)은 세포의 신호전달에 관여하는 다른 중요한 kinase들이 단백질에 인산화를 시키는 곳이다. (2) 여러 단백질에서 밝혀졌듯이 O-GlcNAc화와 인산화는 reciprocal한 관계에 있다. (3) O-GlcNAc화는 인산화 과정과 마찬가지로 세포내의 여러 신호와 세포의 stage에 따라 매우 빠르게 cycling되고 있다. 보다 나은 방법이 개발되고 cDNA와 O-GlcNAc의 cycling에 관여하는 효소들의 저해제가 개발된다면 O-GlcNAc화의 전체적인 생명현상의 중요성을 검증할 수 있을 것이다.

참고문헌

- Hart G. W., Haltiwanger R. S., Holt G. D., and Kelly W. G. 1989. Glycosylation in the nucleus and cytoplasm. *Annu. Rev. Biochem.* **58** : 841-874.
- Whiteheart S. W., Passaniti A., Reichner J. S., Holt G. D., Haltiwanger R. S., and Hart G. W. 1989. Glycosyltransferase probes. *Methods Enzymol.* **179** : 82-95.

3. Torres C.-R. and Hart G. W. 1984. Topography and polypeptide distribution of terminal N-acetylglucosamine residues on the surfaces of intact lymphocytes. *J. Biol. Chem.* **259** : 3308-3317.
4. Roquemore E. P., Chou T.-Y., and Hart G. W. 1994. Detection of O-linked N-acetylglucosamine O-GlcNAc on cytoplasmic and nuclear proteins. *Methods Enzymol.* **230** : 443-460.
5. Hart G.W. 1997. Dynamic O-linked glycosylation of nuclear and cytoskeletal proteins. *Annu. Rev. Biochem.* **66** : 315-335.
6. Hart G. W., Kreppel L. K., Comer F. I., Arnold C. S., Snow D. M., YeZ. Y., Cheng X, G., DellaManna D., Caine D. S., Earles B. J., Akimoto Y., Cole R. N., and Hayes B. K. 1996. O-GlcNAcylation of key nuclear and cytoskeletal proteins : Reciprocity with O-phosphorylation and putative roles in protein multimerization. *Glycobiology* **6** : 711-716.
7. Kreppel L. K., Blomberg M. A., and Hart G. W. 1997. Dynamic glycosylation of nuclear and cytosolic proteins. cloning and characterization of a unique O-GlcNAc transferase with multiple tetratricopeptide repeats. *J. Biol. Chem.* **272** : 9308-9315.
8. Lubas W. A., Frank D. W., Krause M., and Hanover J. A. 1997. O-linked GlcNAc transferase is a conserved nucleocytoplasmic protein containing tetratricopeptide repeats. *J. Biol. Chem.* **272** : 9316-9324.
9. Kelly W. G., Dahmus M.E., and Hart G. W. 1993. RNA polymerase II is a glytein. Modification of the COOH-terminal domain by O-GlcNAc. *J. Biol. Chem.* **268** : 10416-10424.
10. Chou T.-Y., Hart G. W., and Dang C. V. 1995. c-Myc is glycosylated at threonine 58, a known phosphorylation site and an mutational hot spot in lymphomas. *J. Biol. Chem.* **270** : 18961-18965.
11. Arnold C. S., Johnson G. V. W., Cole R. N., Dong D. L. Y., Lee M., and Hart G. W. 1996. The microtubule-associated protein tau is extensively modified with O-linked N-acetylglucosaming. *J. Biol. Chem.* **271** : 28741-28744.
12. Nyame K., Cummings R. D., and Damian R. T. 1987. *Schistosoma mansoni* synthesizes glycoproteins containing terminal O-linked N-acetylglucosaming residues. *J. Biol. Chem.* **262** : 7990-7995.
13. Haltiwanger R. S., Holt G. D., and Hart G.W. 1990. The enzymatic addition of O-GlcNAc to nuclear and cytoplasmic proteins. Identification of uridine diphospho-N-acetylglucosaming : Peptide β -N-acetylglucosaminyl-transferase. *J. Bio. Chem.* **265** : 2563-2568.
14. Haltiwanger R. S., Blomerg M. A., and Hart G. W. 1992. Glycosylation of nuclear and cytoplasmic proteins. Purification and characterization of a uridine diphospho-N-acetylglucosamine:polypeptide β -N-acetylglucoaminyltransferase. *J. Biol. Chem.* **267** : 9005-9013.
15. Dong D. L.-Y. and Hart G, W. 1994. Purification and characterization of an O-GlcNAc selective N-acetyl- β -D-glucosaminidase from rat spleen cytosol. *J. Biol. Chem.* **269** : 19321-19330.
16. Datta R., Ray M. K., Chakrabarti D., Wylie D. E., and Gupta N. K. 1989. Glycosylation of eukaryotic peptide chain initiation factor 2eIF-2-associated 67-kDa polypeptide p and its possible role in the inhibition of eIF-2-kinase-catalyzed phosphorylation of the eIF-2 α -subunit. *J. Biol. Chem.* **264** : 20620-20624.
17. Chakraborty A., Saha D., Bose A., Chatterjee M., and Gupta N. K. 1994. Regulation fo eIF-2 α -subunit phosphorylation in reticulocyte lysate. *Biochemistry* **33** : 6700-6706.
18. Marshall S., Bacote V., and Traxinger R. R. 1991. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the gucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J. Biol. Chem.* **266** : 4706-4712.
19. Marshall S., Garvey W. T., and Traxinger R. R. 1991. New insights into the metaboli regulation of insulin action and insulin resistance; Role of glucose and amino acids. *FASEB J.* **5** : 3031-3036.
20. Chou C.-F., Smith A. J., and Omary M. b. 1992. Characterization and dynamics of O-linked glycosylation of human cytokeratin 8 and 18. *J. Biol. Chem.* **267** : 3901-3906.



조진원
이학박사
연세대 생물학과

1982 연세대학교 생물학과, 학사
1984 연세대학교 대학원 생물학과, 석사
1993 University of California, Davis, Ph. D.
1993~1996 SUNY Brook, Post Doc.
1996~현재 연세대학교 생물학과, 조교수 부교수