



CHEMISTRY TOPICS 2

고에너지 인산화아미노산 - 단백질 인산화 연구의 미개척지

기정민 | UNIST 화학과, jmkee@unist.ac.kr

서론

단백질 인산화의 중요성

단백질 인산화는 생체내의 단백질 기능을 조절하는 핵심적인 기작 중 하나로서, 세포신호 전달 등에 매우 중요한 역할을 한다.¹⁾ 따라서 이 과정에 문제가 생길 경우 암, 당뇨병 등 심각한 질병으로 이어지므로 단백질 인산화 연구는 기초과학 뿐 아니라 의학 및 약학에서도 매우 중요한 역할을 한다. 실제로 단백질 인산화 효소인 키나아제(kinase)와 그 역반응인 탈인산화 반응을 일으키는 포스파타아제(phosphatase)는 중요한 신약개발의 목표 시스템으로,²⁾

블록버스터 백혈병 치료제인 Gleevec (2012년 매출 47억 달러)을 비롯한 20종이 넘는 키나아제 억제제(kinase inhibitor)가 이미 신약으로 성공리에 개발되어, 암과 당뇨병을 비롯한 여러 질병 치료에 사용되고 있다.

지금까지의 단백질 인산화 연구는 인산화세린(pSer), 인산화트레오닌(pThr), 인산화티로신(pTyr) 등 3가지 형태의 인산화아미노산에 집중되어 있다[그림 1]. 이들 인산화아미노산은 화학적으로 안정한 인산에스테르(phosphate ester)로서, 여러 생화학 및 분석 화학적 방법으로 비교적 쉽게 연구가 가능하다. 따라서 이들 인산단백질의 기능 뿐 아니라, Ser, Thr, Tyr에 작용하는 키나아제와 포스파타아제에 관한 연구가 매우 활발하게 진행되고 있으며, 그 결과로 글리벡(Gleevec) 등의 신약 개발에까지 이어졌다.

고에너지' 인산화아미노산 연구의 중요성과 화학자들의 도전

pSer, pThr, pTyr이외에도, 자연계에는 인산화히스티딘(pHis), 인산화아스파르트산(pAsp), 인산화라이신(pLys), 인산화아르기닌(pArg)과 같은 고에너지의 인산화아미노산 역시 잘 알려져 있다[그림 2].³⁾ 7,80년대의 고전적 생화학 연구를 통해 이들 고에너지 인산화아미노산이 세포 신호 전달, 대사과정(metabolism), 후성유전학(epigenetics)과 같은 다양하고 핵심적인 생체 현상에 관여한다는 것이 밝혀졌다. 그러나 80년대 이후 폭발적으로 발전한 pSer/pThr/pTyr 연구에 비해, 고에너지 인산화아미노산의 생물학적 기능에 관한 후속 연구는 상대적으로 많이

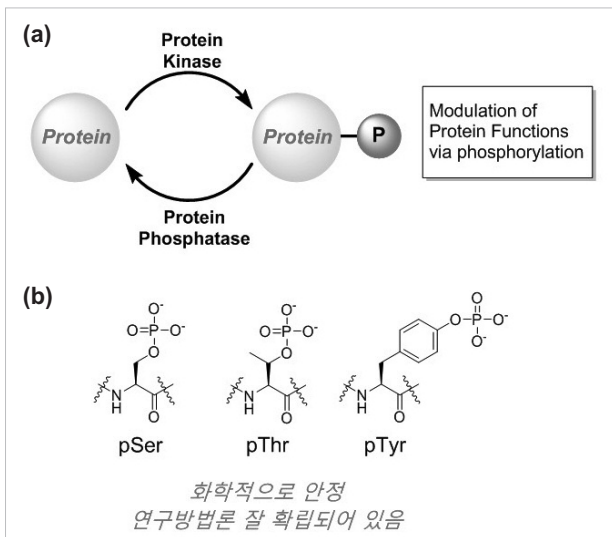


그림 1. (a) 단백질의 인산화/탈인산화 과정 (b) 기존에 주로 연구되어 온 인산화아미노산(phosphoester)

부진한 상황이다. 이는 pHis/pAsp등이 중요하지 않기 때문이라기보다는, 연구 방법의 어려움 때문에 연구자들이 쉽게 접근하지 못하였기 때문이라고 볼 수 있다. 단적인 예로, *P. polycephalum*에서는 전체 인산단백질의 6%가 pHis인 것으로 밝혀졌는데,³⁾ 현재 활발히 연구되고 있는 pTyr의 경우에는 인산단백질의 1%정도에 불과한 것을 감안하면, pHis와 같은 고에너지 인산화아미노산은 우리의 생각보다 훨씬 많은 양이 생체 내에 존재한다는 것을 알 수 있다. 따라서 그 존재가 오래 전부터 알려졌고, 상당히 많은 양이 존재함에도 불구하고 아직 그 기능과 실체가 명확하게 밝혀지지 않았다는 점에서, 이들 고에너지 인산화아미노산은 인산단백질체(Phosphoproteome)의 ‘암흑 물질’이라고 불릴 만하다.⁴⁾

이들 중 pHis, pLys, pArg는 화학적으로 볼 때 P-N결합을 지닌 포스포라미데이트(phosphoramidate)이고, pAsp와 pGlu는 아실인산(acyl phosphate)의 형태로서, pSer/pThr/pTyr와 같은 인산에스테르(phosphoester)형태의 인산화아미노산보다 높은 에너지를 띠고 있어 상대적으로 불안정하다. 실제로 pHis, pLys, pArg는 산성 조건하에서, 또 pAsp와 pGlu는 산성 혹은 염기성 조건하에서 쉽게 탈인산화되어, 이들 아미노산 연구가 기술적으로 매우 까다롭다는 문제점이 있다. 또한, 이들 아미노산에 선택적인 결합하거나 검출할 수 있는 분석 도구(항체 등)가 개발되지 않아서, 방사성 동위원소(³²P)를 이용할 수밖에 없었는데, 이 경우 다른 종류의 인산화아미노산과 구별이 어렵다. 따라서, 실제 세포 내에서 무슨 단백질들이 어떤 상황에서 인산화되어 pHis, pAsp, pLys 등을 형성하는지 밝

히는 것조차도 쉽지 않았다.

21세기에 들어서, 이러한 기술적 어려움을 해결하기 위하여 여러 유기화학적 방법론을 활용한 화학생물학적 접근법이 보고되기 시작하였고, 그 결과 고에너지 인산화아미노산에 대하여 보다 심층적인 연구가 가능해졌다. 본 총설에서는 이들 인산화아미노산의 화학적 성질, 생물학적 기능을 간략하게 소개하고, 단백질 인산화 연구에서 아직 미개척지로 남아 있는 이들 고에너지 인산화아미노산 연구에서, 유기화학적 방법론이 성공적으로 적용된 사례들을 소개하고자 한다.

본론

인산화히스티딘 (pHis)

pHis는 50여 년 전에 처음 발견된 인산화아미노산으로 (pTyr는 1981년에 발견), 세포 신호 전달 및 대사 과정 등, 여러 가지의 매우 중요한 생물학적 기능이 알려져 있다.⁴⁾ 이 중, 박테리아와 식물의 2성분계(two-component system, TCS)은 pHis와 pAsp를 활용하는 세포 신호 전달 시스템으로서, 세포가 다양한 외부 환경의 변화를 감지하고 대응하는 데에 대단히 중요한 역할을 한다[그림 3].⁵⁾ TCS에서 센서 역할을 하는 단백질인 히스티딘인산화효소(Histidine Kinase, HK)는 세포 외부의 신호에 의해 인산화되어 pHis를 형성하고, 이 pHis가 반응조절자(Response Regulator, RR)의 아스파르트산 잔기를 인산화시켜 pAsp를 형성한다. 이처럼 인산화된 RR이 세포내의 유전자 발현 등을 조절하여 여러 환경 변화에 대응하도록 해 준다. 예

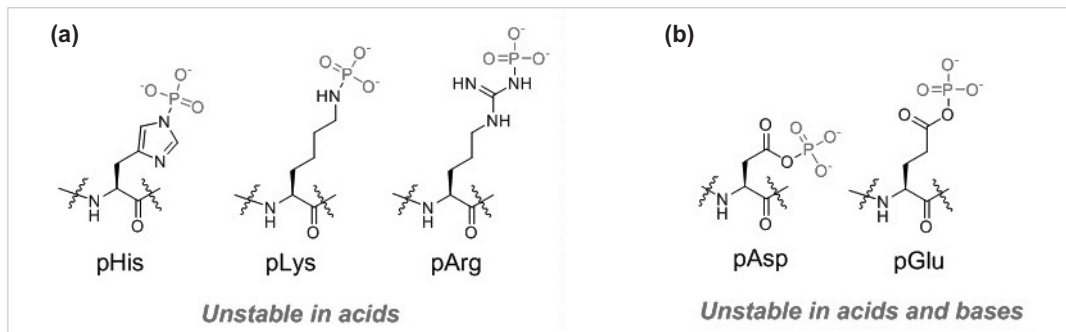


그림 2. 단백질에서 발견된 고에너지 인산화아미노산. (a) 화학적으로 phosphoramidate 형태의 P-N결합을 지닌 인산화아미노산 (pHis, pLys, pArg). (b) Acyl phosphate 형태의 인산화아미노산 (pAsp, pGlu)

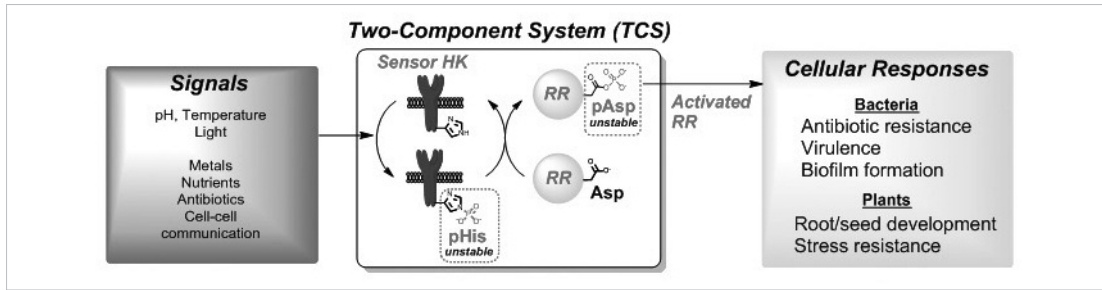


그림 3. 박테리아와 식물의 신호전달 체계 TCS의 개념도 및 pHis/pAsp의 역할

를 들어, 박테리아 TCS는 병독성, 항생제 내성, 바이오필름 등의 병리현상을 조절하며, 식물의 TCS인 시토키닌 (cytokinin) 신호전달경로는 종자 발생 및 스트레스 저항성을 조절한다. 따라서 pHis/pAsp의 연구는 TCS에 대한 새로운 이해를 가능하게 하고, 궁극적으로 차세대 항생제의 개발과 농작물의 생산량 증가 및 환경 저항성 강화에도 중요한 실마리를 제공할 수 있다.⁶⁾

이 뿐만 아니라 동물세포에서는, 암의 전이과정에 관여하는 ATP citrate lyase⁷⁾와 NDPK,⁸⁾ 해당작용(glycolysis)와 암대사(cancer metabolism)에 관여하는 PGAM1,⁹⁾ 등에서 pHis가 핵심적인 기능을 하며, 이들 단백질은 새로운 항암 요법 등의 타겟 시스템으로 연구가 진행 중이다. 또

한 T면역세포의 활성화에 관여하는 KCa3.1¹⁰⁾와 신장에서 갈습 재흡수를 담당하는 TRPV5¹¹⁾와 같은 이온 채널들도 pHis에 의해 그 기능이 조절된다. 이밖에, 동물세포에는 pHis에만 선택적으로 작용하는 탈인산화효소인 PHPT1이 존재하는데, 이는 아직 발견되지 않은 미지의 pHis단백질이 더 많이 존재함을 시사한다.¹²⁾

pHis는 히스티딘 이미다졸(imidazole) 고리의 어느 질소가 인산화되느냐에 따라 두 가지 이성질체가 존재하며, 두 이성질체 모두 생체 내에서 발견된 바 있다. 따라서, pHis를 검출하고자 할 때에는 각각의 이성질체에 선택적인 방법을 개발해야 한다는 어려움이 있다. 또, pHis의 두 이성질체 모두 산성 조건하에서 쉽게 탈인산화되어 히스티

딘이 되므로, 기존의 인산단백질 연구방법론으로는 선택적인 검출 및 분리가 어렵다[그림 4a]. pHis선택적인 항체는 pHis 단백질의 선택적인 검출과 분리에 사용될 수 있는 매우 유용한 도구이나, 80년대부터 2000년대 초에 이르기까지 여러 연구진이 개발에 도전하였지만 실패를 거듭하였다. 이는 항원으로 사용된 pHis가 토끼/쥐 등의 동물 내에서 쉽게 분해되어 버렸기 때문이다.

이러한 문제를 해결하기 위하여, 2012년에 Muir 연구팀은 pHis의 불안정한 포스포라미데이트를 안정한 포스포네이트(phosphonate)로 대체한 트리아졸(triazole)구조의 pHis 모방체(pTza)를 설계, 합성하였고 이를 활용하여 최초의 pHis 선택적인 항체를 개발하는 데에 성공하였다[그림 4b].¹³⁾ Muir 그룹은 이 성과를 바탕으로, 최초의 범pHis 선택성 항체(pan-pHis antibody)를 개발하였

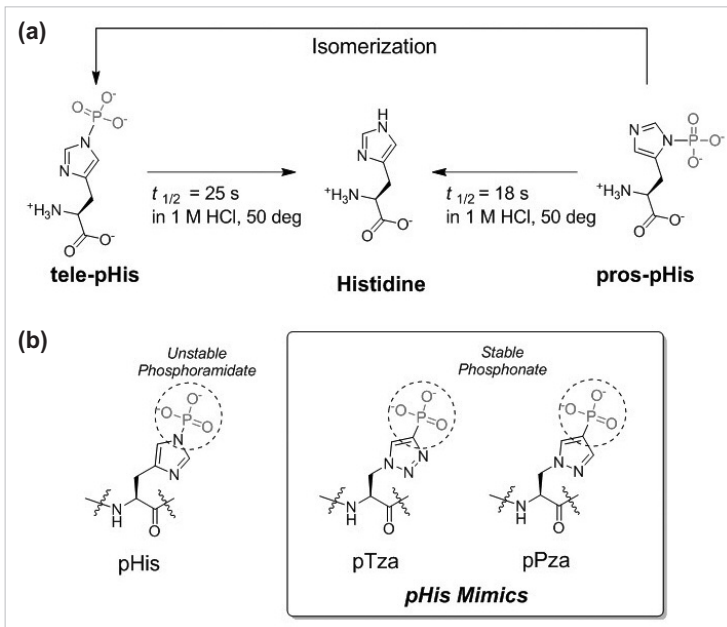


그림 4. (a) pHis의 이성질체 및 탈인산화 반응. (b) pHis의 안정한 모방체들

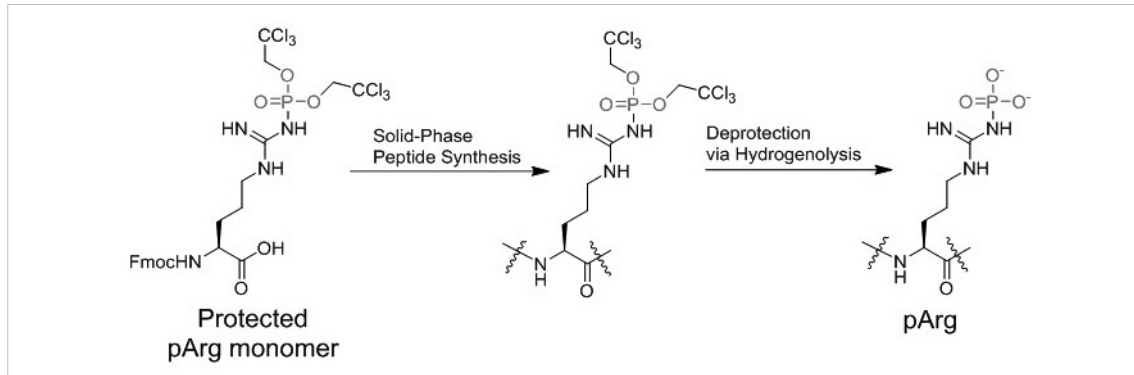


그림 5. 보호기가 포함된 pArg단량체를 이용한 pArg도입 펩타이드의 합성 전략

고,^{14,15)} 이 항체를 프로테오믹스에 적용하여 새로운 pHis 단백질의 발견에도 성공함으로써,¹⁶⁾ 정체되어있던 pHis 연구에 중요한 돌파구를 마련하였다. 또한 트리아졸구조의 모방체가 개발된 이후, 피라졸(pyrazole)구조의 2세대 모방체 역시 성공적으로 개발되어 pHis용 항체 개발에 사용되었다.¹⁷⁾ 또한 고체상 펩타이드 합성법과 expressed protein ligation을 활용하여 pHis모방체를 펩타이드와 단백질에 도입함으로써, pHis가 단백질의 구조/기능에 미치는 영향을 연구할 수 있을 것이다.

2015년에는 이들 pHis 모방체와 항체를 활용하여, Hunter 그룹에서 동물세포에서 pHis포함 단백질을 분리 및 이미징하는데에 성공하였다.¹⁸⁾ 이처럼 유기화학의 분자 설계와 합성은 pHis연구에 핵심적인 도구(pHis모방체 및 항체)를 개발하고, 이를 통하여 생물학 연구의 중요한 돌파구를 마련하게 되었다.

인산화아르기닌 (pArg)

고에너지 인산화아미노산인 pArg는 연체동물 등에서 에너지 저장 역할을 하는 포스파젠(phosphagen)의 하나로 알려져 왔다. 7,80년대의 산발적 연구를 통하여 몇몇 단백질이 시험관 내에서 pArg를 형성할 수 있다는 것이 발견되었지만, 실제 세포 내에서도 pArg 단백질이 존재하는지, 그렇다면 그 기능은 무엇인지는 미지수로 남아 있었다.¹⁹⁾ 2012년에야 pArg에 대한 최초의 프로테오믹스 연구가 보고되었는데, 이 연구에서는 그람 양성균인 *B. subtilis*에서 80여 종의 pArg 단백질을 발견하였고, 이들 단백질이 다

양한 세포 기능을 조절하는 것을 밝혔다.²⁰⁾ 이 방법론을 적용하여 다른 종에서도 pArg가 세포 내에서 어떠한 생물학적 기능하는지 밝힐 수 있을 것이며, 이는 인산단백질의 새로운 장을 개척할 것이다.

이처럼 pArg를 포함한 인산단백질 및 인산펩타이드의 기능을 본격적으로 규명하기 위해서는 pArg를 펩타이드나 단백질의 특정 아르기닌 잔기에 선택적으로 도입하는 기술이 필요하지만, 2011년 이전까지는 이것이 불가능하였다. 2011년에 트리클로로에틸(trichloroethyl)기로 보호된 아미노산 단량체를 이용한 고체상 펩타이드 합성법을 통해 pArg가 도입된 펩타이드의 합성이 가능해졌다(그림 5).²¹⁾ 이 기술은 앞으로 pArg의 기능을 연구하는 데에 매우 유용할 것으로 예상된다.

또 하나의 중요한 화학적 도구인, pArg에 선택적인 항체는 아직 개발된 바 없다. 그러나 pArg 탈인산화효소 YwIE의 활성부위 돌연변이체(mutant)를 이용하여 pArg를 포함한 인산단백질을 enrich하는 방법이 최근에 보고되었다.²²⁾ pHis항체의 예를 보듯이, 화학적으로 안정한 pArg의 모방체를 설계, 합성한다면 pArg에 선택적인 항체 또한 개발이 가능할 것이다.

인산화라이신 (pLys)

다른 포스포라미데이트 고에너지 인산화아미노산(pHis, pArg)에 비해서도 pLys는 훨씬 연구가 덜 되어 있다. 70년대에, 재생중인 쥐의 간 및 Walker256 암세포에서 히스톤 H1이 pLys를 포함하고 있는 것이 발견되었으나,²³⁾ 그

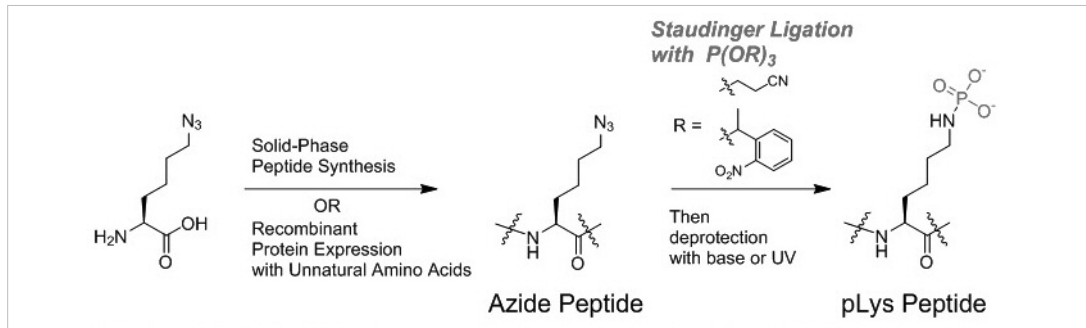


그림 6. Azide 펩타이드의 Staudinger ligation을 이용한 pLys도입 펩타이드의 합성 전략

생물학적 역할은 아직 자세히 밝혀지지 않았다. 그 이후에 pLys에 관한 새로운 생물학적 발견이 거의 없었으나, 2015년에 라이신 잔기에 폴리인산염(polyphosphate)이 결합한 polyP-Lys가 토포이소머라아제(Topoisoemerase) 1 (Top1)에 일어나며, Nsr1 단백질과의 결합을 조절한다는 것이 밝혀짐으로써 새로운 전환점이 마련되었다.²⁴⁾

pHis와 마찬가지로 pLys도 산성 조건하에서 쉽게 탈인산화되나, 염기성 조건 하에서는 안정하여, 9 M KOH 용액에서 100도로 가열해도 살아남으며, 섭씨 영하 20도에서는 1년 이상 보관이 가능하다. 이러한 성질을 이용하여 방사성 동위원소로 표지된 단백질의 모든 펩타이드 결합을 염기성 조건하에서 가수분해한 후, 얻어진 인산화아미노산을 TLC등으로 분석하면 pLys의 존재를 확인할 수 있다. 이러한 방법은 매우 비효율적이고 선택성도 낮으나, pArg와 마찬가지로 pLys를 선택적으로 검출할 수 있는 분석법은 개발되지 않은 상태이다.

화학적 측면에서도 pLys의 연구는 상당히 오랜 기간 부진하였으나, 최근 들어 화학생물학적 방법론을 통하여 새로운 돌파구가 마련되기 시작하였다. 일례로, pLys를 특정 위치에 선택적으로 도입할 수 있는 펩타이드 합성법은 Hackenberger 그룹에 의해 2014년에 처음으로 개발되었다[그림 6].²⁵⁾ 이 반응에서는 azide를 포함한 펩타이드/단백질과 아인산염(phosphite) 사이의 스타우딩거 리게이션(Staudinger ligation)을 이용하여 포스포라미데이트를 형성하고, 이후에 마일드(mild)한 조건하에서의 deprotection을 통하여 pLys가 도입된 펩타이드를 얻었다. 저자들은 이 펩타이드를 이용하여 pLys의 질량분석 및 프로

테오믹스 방법론을 최적화하는 연구를 수행하였으며, 이는 앞으로 생체내에서의 pLys단백질 검출/분석 및 그 역할 규명에 중요한 밑바탕이 될 것으로 기대된다.

인산화아스파르트산 (pAsp)

pAsp의 경우, 가장 잘 알려진 생물학적 기능은 위에서 자세히 서술한 TCS의 신호 전달 역할이다[그림 3]. TCS의 RR단백질은 HK에 의한 인산화 과정을 통하여 conformation의 변화가 일어나거나 이합체 형성이 촉진되어, 목표 DNA에 결합함으로써 단백질 발현을 조절하는 것으로 알려져 있다.

또한 P-type ATPase²⁶⁾에서도 pAsp가 중요한 역할을 한다. 이들 ATPase는 ATP에 의하여 인산화되어 고에너지의 pAsp를 형성하고, pAsp가 가수분해되는 과정을 거치면서 conformation변화를 일으켜 이온을 이동시키게 된다. P-type ATPase는 H⁺/K⁺-ATPase (위산 분비), Na⁺/K⁺-ATPase (동물세포막 전위 유지), Ca⁺-ATPase (근육 이완), H⁺-ATPase (식물과 균류 등의 막전위 유지) 등의 다양하고 중요한 기능을 담당하는 세포막상의 이온 펌프로서, 전립선암, 부정맥, 말라리아 등의 신약개발 타깃이 되고 있다.

그러나 pAsp의 불안정성 때문에 이러한 pAsp 인산단백질의 구조 및 기능 연구에 어려움이 있다. 산성 조건에서는 불안정하지만 염기성 조건에서는 안정한 pHis, pLys, pArg등과는 달리, pAsp는 아실인산(acyl phosphate)으로서 산성 및 염기성 조건 모두에서 가수분해를 통한 탈인산화가 일어나게 된다. 따라서 pAsp를 직접 검출하는 것

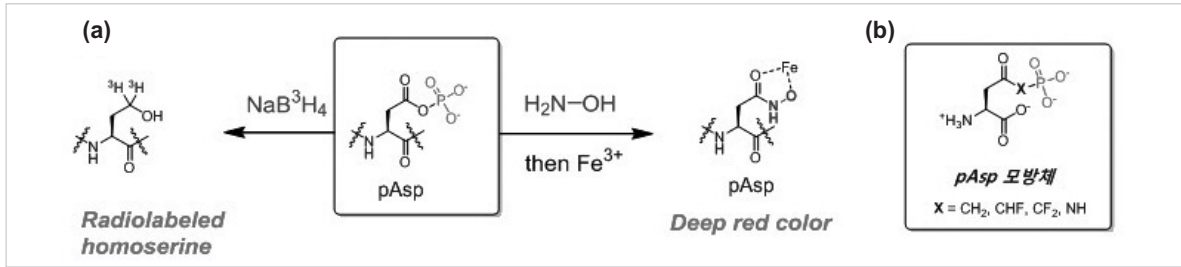


그림 7. (a) 현재 사용되는 pAsp검출 방법, (b) 안정한 pAsp 모방체들의 구조

은 기술적으로 매우 까다로우며, 화학반응을 통해 pAsp의 아실인산을 다른 작용기로 변환시켜 검출하는 것이 가능하다. 그러나 이들 방법은 pAsp의 존재 여부만 알려줄 뿐, pAsp를 포함한 단백질을 선택적으로 분리하는 것은 불가능하다는 한계점을 지니고 있다[그림 7a].

이러한 pAsp의 화학적 불안정성을 극복하기 위하여, 몇 가지 안정한 pAsp모방체가 합성된 바 있다. 이들 모방체에서는 아실인산의 중앙 산소원자를 탄소 혹은 질소로 대체함으로써 더 안정한 베타케토포스포네이트(beta-ketophosphonate) 및 아실 포스포라미데이트(acyl phosphoramidate)로써 pAsp를 모방하고자 하였다[그림 7b]. 이들 물질은 아스파르트산세미알데하이드탈수소효소(aspartate-semialdehyde dehydrogenase, ASADH)의 저해제로 테스트 된 바 있으나, 아직 실제 단백질 및 펩타이드에 적용되지는 않았다. 따라서 이들 모방체는 pAsp에 선택적으로 결합하는 항체 개발 및 pAsp 인산단백질의 기능을 모방하는 펩타이드/단백질 연구 등에 적용이 가능할 것이다.

인산화글루탐산 (pGlu)

인산화글루탐산은 화학적으로 pAsp와 같은 아실인산으로서, 산성 및 염기성 조건 모두에서 불안정하다. 비교적

많이 연구된 pAsp에 비해서도 pGlu에 관한 생물학적 연구는 극히 드물다. 실제로 생체 내에서는 프로티모신알파(prothymosin alpha)에서만 발견된 바 있으며, 그 생물학적 의미는 아직 미지수로 남아 있다.²⁷⁾

결론

본 총설에서는 기존의 단백질 인산화 연구에서 다소 소외되어 온 pHis, pAsp, pLys, pArg, pGlu 등의 고에너지 인산화아미노산의 생물학적 중요성, 화학적 특성 및 지금까지의 연구 동향을 간략히 소개하였다. 이들 고에너지 인산화아미노산은 그 높은 반응성과 화학적 불안정성으로 인하여 연구에 많은 어려움이 있었으나 최근 들어 여러 화학자들의 노력으로 이러한 어려움을 극복할 수 있는 여러 화학적 분자 도구가 개발되고 있다. 이러한 분자 도구는 생물학 연구에서 화학자들의 관점과 아이디어가 기존 생물학적 방법론의 한계점을 해결한 좋은 예라 하겠다. 이들 도구는 지금까지의 단백질 인산화 연구의 미개척지로 남아 있는 이들 고에너지 인산화아미노산 연구에 새로운 돌파구를 제시함으로써 새로운 생물학/의학적 발견에 기여할 것으로 기대된다. /

참고문헌

- Walsh, C. T., Posttranslational modification of proteins: Expanding nature's inventory; Roberts and Company Publishers: Greenwood Village, **2006**; p 490.
- Cohen, P. Protein Kinases—The Major Drug targets of the Twenty-first Century? *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, *1*, 309.
- Matthews, H. R. Protein Kinases and Phosphatases that act on Histidine, Lysine, or Arginine Residues in Eukaryotic Proteins: A Possible Regulator of the Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade. *Pharmacol. Therapeut.* **1995**, *67*, 323.



4. Kee, J.-M.; Muir, T. W. Chasing Phosphohistidine, an Elusive Sibling in the Phosphoamino Acid Family. *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 44.
5. Stock, A.; Robinson, V.; Goudreau, P. Two-Component Signal Transduction. *Ann. Rev. Biochem.* **2000**, *69*, 183.
6. Gotoh, Y. *et al.* Two-Component Signal Transduction as Potential Drug Targets in Pathogenic Bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.* **2010**, *13*, 232.
7. Zaidi, N.; Swinnen, J. V.; Smans, K. ATP-Citrate Lyase: a Key Player in Cancer Metabolism. *Cancer Res* **2012**, *72*, 3709.
8. Kimura, N. *et al.* Nucleoside Diphosphate Kinases in Mammalian Signal Transduction Systems: Recent Development and Perspective. *J. Bioenerg. Biomembr.* **2003**, *35*, 41.
9. Chaneton, B.; Gottlieb, E. PGAMgam Style: a Glycolytic Switch Controls Biosynthesis. *Cancer Cell* **2012**, *22*, 565.
10. Srivastava, S. *et al.* Histidine Phosphorylation of the Potassium Channel KCa3.1 by Nucleoside Diphosphate Kinase B Is Required for Activation of KCa3.1 and CD4 T Cells. *Mol. Cell* **2006**, *24*, 665.
11. Cai, X.; Srivastava, S.; Surindran, S.; Li, Z.; Skolnik, E. Y. Regulation of the Epithelial Ca²⁺ Channel TRPV5 by Reversible Histidine Phosphorylation Mediated by NDPK-B and PHPT1. *Mol. Biol. Cell.* **2014**, *25*, 1244.
12. Attwood, P. V. P-N Bond Protein Phosphatases. *Biochim. Biophys. Acta* **2013**, *1834*, 470.
13. Kee, J.-M.; Villani, B.; Carpenter, L. R.; Muir, T. W. Development of Stable Phosphohistidine Analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14327.
14. Kee, J.-M.; Oslund, R. C.; Perlman, D. H.; Muir, T. W. A Pan-Specific Antibody for Direct Detection of Protein Histidine Phosphorylation. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 416.
15. Kee, J.-M.; Oslund, R. C.; Couvillon, A. D.; Muir, T. W. A Second-Generation Phosphohistidine Analog for Production of Phosphohistidine Antibodies. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 187.
16. Oslund, R. C.; Kee, J.-M.; Couvillon, A. D.; Bhatia, V. N.; Perlman, D. H.; Muir, T. W. A Phosphohistidine Proteomics Strategy Based on Elucidation of a Unique Gas-Phase Phosphopeptide Fragmentation Mechanism. *J Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12899.
17. (a) See ref. 15. (b) Lilley, M.; Mambwe, B.; Thopson, M. J.; Jackson, R. F. W.; Muimo, R. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7305.
18. Fuhs, S. R.; Meisenhelder, J.; Aslanian, A.; Ma, L.; Zagorska, A.; Stankova, M.; Binnie, A.; Al-Obeidi, F.; Mauger, J.; Lemke, G.; *et al.* Monoclonal 1- and 3-Phosphohistidine Antibodies: New Tools to Study Histidine Phosphorylation. *Cell.* **2015**, *162*, 198.
19. Besant, P. G.; Attwood, P. V.; Piggott, M. J. Focus on Phosphoarginine and Phospholysine. *Curr. Prot. Pept. Sci.* **2009**, *10*, 536.
20. Elsholz, A. K. W.; Turgay, K.; Michalik, S.; Hessling, B.; Gronau, K.; Oertel, D.; Maeder, U.; Bernhardt, J.; Becher, D.; Hecker, M.; *et al.* Global Impact of Protein Arginine Phosphorylation on the Physiology of *Bacillus Subtilis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2012**, *109*, 7451.
21. Hofmann, F. T.; Lindemann, C.; Salia, H.; Adamitzki, P.; Karanicolas, J.; Seebeck, F. P. A Phosphoarginine Containing Peptide as an Artificial SH2 Ligand. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10335.
22. Trentini, D. B.; Fuhrmann, J.; Mechtler, K.; Clausen, T. Chasing Phosphoarginine Proteins: Development of a Selective Enrichment Method Using a Phosphatase Trap. *Mol. Cell. Proteomics.* **2014**, *13*, 1953.
23. Chen, C. C.; Smith, D. L.; Bruegger, B. B.; Halpern, R. M.; Smith, R. A. Occurrence and Distribution of Acid-Labile Histone Phosphates in Regenerating Rat Liver. *Biochemistry* **1974**, *13*, 3785.
24. Azevedo, C.; Livermore, T.; Saiardi, A. Protein Polyphosphorylation of Lysine Residues by Inorganic Polyphosphate. *Mol Cell.* **2015**, *58*, 71.
25. Bertran-Vicente, J.; Serwa, R.; Schuermann, M.; Schmieder, P.; Krause, E.; Hackenberger, C. P. R. Site-Specifically Phosphorylated Lysine Peptides. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13622.
26. Yatime, L. *et al.* P-Type ATPases as Drug Targets: Tools for Medicine and Science. *BBA - Bioenergetics* **2009**, *1787*, 207.
27. Trumbore, M. W.; Wang, R.H.; Enkemann, S. A.; Berger, S. L. Prothymosin Alpha In Vivo Contains Phosphorylated Glutamic Acid Residues. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 26394.

기정민 Jung-Min Kee



- KAIST 화학과, 학사(1998)
- Stanford University 화학과, 박사(2008, 지도교수: Paul A. Wender)
- The Rockefeller University / Princeton University 화학과, 박사후 연구원 (2008–2014, 지도교수: Tom W. Muir)
- UNIST 화학과, 조교수(2014–현재)