

유전자 발현 조절과 DNA 3차원적 구조와의 관계

김 병 동
(서울대학교 농과대학 원예학과)

Regulation of Gene Expression and 3-Dimensional Structure of DNA

Kim, Byung-Dong
(Dept. of Horticulture, Seoul National University)

Abstract

Growth and development of a higher plant, or any living organism for that matter, could be defined as an orderly expression of the genome in time and space in close interaction with the environment. During differentiation and development of a tissue or organ a group of genes must be selectively turned on or turned off mainly by trans-acting regulators. In this general concept of regulation of gene expression, a DNA molecule is recognized at a specific nucleotide sequence by DNA-binding factors. Molecular biology of the regulatory factors such as hormones, and their receptors, target DNA sequences and DNA-binding proteins are well advanced. What is not clearly understood is the molecular basis of the interactions between DNA and binding factors, especially of the usages of the dyad symmetry of the target DNA sequences and the dimeric nature of the DNA-binding proteins.

A unique 3-dimensional structure of DNA has been proposed that may play an important role in the orderly expression of the gene. A foldback intercoil (FBI) DNA configuration which was originally found by electron microscopy among mtDNA molecules from pearl millet has some unique features. The FBI configuration of DNA is believed to be formed when a flexible double helix folds back and intertwines in the widened major grooves resulting in a four stranded, intercoil DNA whose thickness is the same as that of double stranded DNA. More recently, the FBI structure of DNA has been also induced in vitro by a novel enzyme which was purified from pearl millet mitochondria. It has been

proposed that the FBI DNA could be utilized in intramolecular recombination which leads to inversion or deletion, and in intermolecular recombination which can lead to either site-specific recombination, genetic recombination via single strand invasion, or cross strand recombination. The structure and function of DNA in 3-dimensional aspect is emphasized for better understanding orderly expression of genes during growth and development.

서 론

식물의 성장과 분화는 식물을 형성하는 각종 유전자가 시간 및 공간적 순서에 따라, 처해진 환경 조건에 유기적으로 적응하며 단계적으로 발현되는 현상이라고 정의할 수 있겠다. 이제까지 식물의 성장과 분화는, 필요에 의해, 식물조직 배양학에서 무엇보다도 가장 중요한 문제로 다루어져 왔다. 즉, 탈분화된 캘러스에서 정상 식물체를 재분화 시키기에 필요한 식물호르몬(auxin과 cytokinin등), 환경조건(온도, 광선)및 영양 요소(당, 아미노산, 비타민, 이차 대사 산물등)의 최적 조합을 각종 식물에 맞게 도출해 내는 것이 주요관심사였다. 이러한 연구에는 식물생리학과 생화학의 지식이 주로 동원되었다. 성장과 분화의 최종 산물인 여러 종의 식물들은 식물형태학과 분류학에 의해 분석되고 정리되어 왔다. 분화된 식물체가 궁극적으로는 발현된 유전자의 총화이므로 유전학 이야말로 식물의 일사불란한 성장과 분화의 법칙에 대해서도 해답을 제시할 수 있어야 할 것이다. 그러나 이제까지의 유전학에서는 대사과정 및 특정 유전자의 돌연변이 등을 활용한 생화학적 유전학과 표현형의 분리비에 근거한 유전자 연관 지도의 작성 등을 주로 다루어 왔고, 식물 분화 자체를 조절하는 유전자가 존재 한다든지 유전자의 염색체 상의 배열이 어떻게 체계적인 유전자 발현과 관련되 는지 등의 문제는 명확한 해답을 제시하지 못하였다고 말할 수 있겠다. 그러나 최근 분자생물학의 발전으로, 특정 유전자를 molecular

cloning, nucleotide sequencing등을 통해 그 구조를 확인하고, in vitro transcription 및 translation을 통해 형질 발현까지를 연구하게 되었다. 이미 Ti plasmid vector를 사용한 식물 형질변환 방법이 각국에서 확립되어 glyphosate(제초제) 저항성 담배, bt toxin저항성(내충성)담배, 옥수수 수종피의 anthocyanin색소를 발현하는 페추니아 꽃 등 transgenic plant들이 속속 출현하고 있는 실정이다. 옥수수의 controlling element들도 이미 sequence까지 알려졌고, gene tagging에 의해 여러가지 유전자를 cloning하는 방법이 사용되고 있다. 연구 방법상 접근이 용이하지 않았던 식물 성장 및 분화의 과제들도 이제는 분자생물학 및 세포생물학의 활용으로 그 해결의 실마리가 보이기 시작한다. 앞으로 성장과 분화가 염색체 구조와 함께 분자생물학의 주요한 연구분야로 발전될 전망이다. 이 논문에서는 식물 성장 및 분화의 몇 가지 흥미있는 과제들을 예시하고 이들의 분자생물학적 연구에 있어서 DNA 3차원적 구조의 이해가 필요함을 설명하고자 한다.

본 론

식물의 성장에서는 각 세포에서 각종 생화학적 합성 및 분해 대사 경로가 주요 연구 대상이 된다. 광합성, 질소고정, 호흡 그리고 각종 대사 경로의 장애는 생장의 저해 또는 비정상적 발육을 초래한다. 반면, 식물의 분화에서는 식물이 뿌리, 줄기, 잎, 꽃 등의 기관과 그에 부속된 조직들로 어느 시점에, 어느 부위에서, 얼마나 많이 발달하였느냐 하는 식물의 3차원적 형태의 구성이 주요 연구 대상이다. 분화가 정상적으로 이루어지지 않으면 식물 조직 배양에서는 캘러스 상태로 머물게 되며, 동물에서는 암이 발전하여 생명까지도 위협하게 된다. 분화에 있어서는 세포 분열 후

어느 기관 또는 조직으로 발전될 것인가 하는 뚜렷한 결정이 세포의 생장에 선행되어야 하고, 식물 호르몬 등이 그러한 결정에 주요한 제기능을 발휘하는 것으로 알려져 있다. 안토시아닌 색소 형성에 관하여는 한 효소의 유전자 발현 조절은 그 이후 세포들이 잎조직으로 발달하느냐 아니면 꽃잎, 꽃받침, 암술, 수술 등 화기 구조로 전환되느냐 아니냐의 문제를 다룬다. 즉 식물 기관의 분화는 염색체 상에 있는 유전자의 대집단 중 한 집단의 발현을 촉진하는 동시에 다른 집단의 발현을 억제하는 선택적 결정의 기능을 맡는 것이다. 이 문제는 분자생물학적으로는, 염색체 상에 배열되어 있는 무수히 긴 DNA선 상에서 어떻게 한 집단의 유전자만 선택해서 발현시키느냐, 그러기 위해서는 DNA는 염색체 상에 어떻게 배열되어야 하고, 유전자의 선택적 발현 조작은 어떻게 수행되느냐 하는 문제를 제기하는 것이다. 유전자의 발현에는 DNA 복제, RNA 전사, 단백질 합성 등 각 단계의 여러가지 조절 기능이 존재함은 잘 알려져 있는 사실이다. 그러나 여기서는 특히 DNA의 독특한 염기 서열이 유전자 발현 조절에 어떤 관계를 갖는가를 중점적으로 논의하고자 한다.

결 론

분자 생물학의 발달로 수많은 특정 유전자가 clone되었고, 염기 서열까지도 확인되었다. 염기 서열의 분석 결과 나타난 여러가지 특징중에서 미생물 및 동식물에 공통적으로 특기할만한 것은 palindromic sequence 또는 repetitive sequence(direct or indirect)이다. (1). Palindromic sequence는 이중 대칭을 이루는 염기 서열로서, 제 2 그룹 제한효소의 인지 염기 서열은 모두 이에 속한다. 지금까지 알려진 모든 transposable element들은 대부분 양 끝에 약 200 내지 1,400 base pair 정도의 terminal inverted repeat(TIR)를 가지고 있으며, 이 TIR은 inversion 및

transposition등에 필수적인 것으로 알려졌다. Inverted repeat 또는 direct repeat는 origin of replication, RNA polymerase가 promotor에 결합, 작용하는 것을 제어, 조절하는 regulating protein들이 결합하는 자리, 즉 operator sequence, transcription terminator sequence, 그리고 immunoglobulin gene 등 DNA가 유전자로서 기능하는데 중요한 자리에 존재함이 알려졌다. 이 밖에도 동식물에는 아직 그 기능을 알지 못하는 repetitive DNA들이 염 색체 상에 많이 존재한다. repetitive sequence들은 single stranded DNA라면 hair pin구조를 만들 수 있으며 DNA의 기능의 어떤 의미가 있으리라고 일반적으로 생각되어 왔으나 DNA는 원래 double helix이므로 이 경우에는 아마도 cruciform 구조를 만들것이라고 생각되어 왔다. 그러나 최근 본인은 native mitochondrial DNA의 전자현미경 관찰을 통해 수 집한 여러가지 독특한 DNA 형태에 근거하여 종래의 관념과는 달리 double stranded B-DNA는 매우 유연하고 90 또는 180 로 급격히 꺾여 fold-back intercoil(FBI) 구조를 만들 수도 있다고 주장하였다(2-4). 이 FBI 구조는 stem에 four-stranded DNA를 포함하고, 이 자리에 inverted repeat가 위치하면 McGavin(5)이 제안했던 대로 homologous recombination이 일어날 수 있음을 보여주었다. 이와같이 fold-back intercoil DNA를 만드는 유연한 DNA는, 종래의 경직된 double helix B-DNA와는 달리 유전 물질로서의 DNA가 행하는 기능들, 즉 replication, recombination, control of gene expression, 나아가서는 chromosomal folding등에 적극 참여한다는 새로운 의미를 부여받은 셈이다. 앞으로 염색체의 구조와 기능에 관한 연구가 활발히 진행되면 repetitive DNA들이 어떻게 염색체 folding에 참여하고 나아가서 식물 체 분화과정에 나타나는 체계적인 유전자 발현의 조절에 참여하는지 알게될 것으로 전망한다.

발생 및 분화 과정, 다시 말하면 유전자의 체계적인 발현 조절을 염색체 로 응집된 DNA의 삼차원적 구조의 관점에서 연구하게 될 때 우리는 문제의 핵 심을 이해할 수

있으리라 믿는다. 발생 및 분화의 문제를 분자생물학 차원에서 다룬 대표적인 예로 yeast의 mating type switching, 옥수수에서 controlling element, Drosophila의 homeotic 등을 들 수 있다(1). Yeast에서는 mating-type locus 및 a와 alpha cassette gene들이 clone되고 염기 서열도 확인되었다.

옥수수에서는 Ac, Ds 등 controlling element가 clone되고 염기 서열이 확인되었다 (6). 앞으로 식물 발생 분화의 훌륭한 연구 소재로 위와 같은 분자생물학적 접근이 가능한 문제들을 예시하면 다음과 같다.

1. 옥수수 종피 색소 발현과 controlling elementjumping gene)
2. 세포질 응성 불임과 mitochondrial DNA rearrangement(7)
3. 오이에 있어서 ethylene에 의한 수꽃의 암꽃으로의 전환(8)
4. 옥수수 tassel seed에 나타나는 수꽃의 암꽃으로의 전환
5. 벼 이삭에 낱알 대신 2내지 4알이 열리는 polycaryopsis(9)
6. 접꽃에서 암술 또는 수술 부분이 꽃잎으로 전환되는 경우

특히 성전환 문제는 식물에서 뿐 아니라 파충류, 물고기 등에서도 관찰된다. 결정이 근본적으로는 비슷한 발생 분화의 경로를 거치는 것인지 흥미있으며, 생물학에 있어서 기초적으로 중요한 문제일 뿐만 아니라 경제적 실용성도 있는 과제라고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Watson, J.D. *et al.* 1987. Molecular Biology of the Gene. Benjamin/Cummings Publish.
2. Kim, B.D. 1985. Four-stranded DNA: An Intermediate of Homologous Recombination and Transposition. *Kor. J. Breed.* 17, 453-466.
3. Kim, B.D. 1986. Was the Original B-DNA Four stranded? *Kor. J. Breed.* 18, 187-188.

4. Kim, B.D. 1987 Foldback Intercoil DNA:An Intermediate of Intramolecular and Intermolecular Recombination. *Proceed. 10th Symp. Korean Sci.& Engin.Assoc.* pp.123-126 (1987).
5. McGavin, S. 1977. *Heredity.* 39,15.
6. Gehring, W.J. 1985. Homeotic genes, the homeo box,and the genetic control of development. *Cold Spr. Symp. Quant. Biol.* 50,243-251.
7. Kim, B.D., D.R. Pring, M.F. Conde, R.J. Mans, J.R. Laughnan, and S.J. Gabay-Laughnan. 1980. Cytoplasmic Reversion of Cms-S in Maize is Associated with a Transpositional Event. *Science* 209,1021-1023.
8. Kim, B.D. and Pyo, H.K. 1970. Effects of ethrel and NAA on sex expression and yield of Cucurbita pepo L. and C. moschata Poir. under field conditions. *Kor. J. Hort. Sci.* 7,51-59.
9. 허분회, 서학수, 1976. 수도에서 발견된 polycaryopsis 형질릭 유전 및 연쇄. *한국 육종학회지* 8,147-152.