

비교단백체 분석을 통한 세포사멸의 진화과정 분석

Analysis of Apoptotic Evolutional Process by Comparative Proteome

김민정, 김학용
충북대학교

Min Jung Kim, Hak Yong Kim
Chungbuk National University

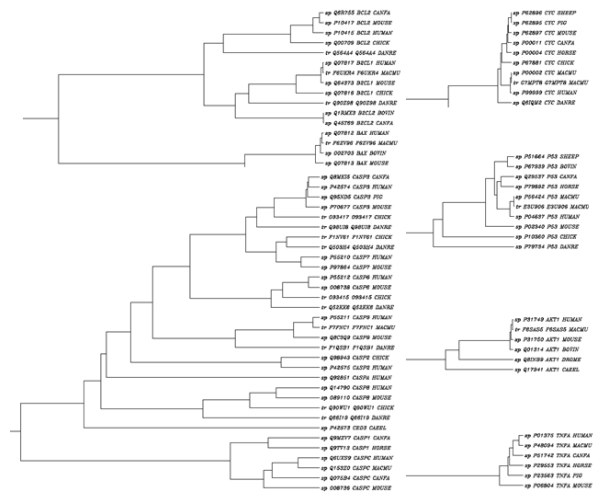
요약

세포사멸(apoptosis)이란 유전자에 의해 제어되는 세포의 능동적인 죽음을 의미하며 진핵세포만이 가지는 기작으로 세포사멸을 일컫는 말이다. 단백질 정보 DB인 UNIPROT으로부터 진핵 생물 종의 세포사멸 단백질(apoptotic protein)을 수집하여 아미노산 서열에 대한 서열비교분석(alignment)을 진행하였다. 그 결과에 따라 다양한 종에 걸쳐 그 서열이 유사하게 유지되는 세포사멸 단백질을 중심단백질로 선정하였다. 비교단백체 분석을 통해서 생물 계통도에서 보여지는 생명종과 이들 단백질과의 연계성을 비교 분석함으로써 단순한 진핵세포에서 점진적으로 확대되는 종까지의 세포사멸 과정을 추론하였다.

I. 서론

세포사멸이란 단일 세포에서 일어나는 유전적 생화학적으로 프로그램화된 세포 죽음을 의미한다. 세포사멸이 일어나면 세포의 응축이 일어나며 DNA가 절편으로 조각난다. 이후 응축된 세포는 용해되고 주변 세포로의 소화가 일어나는 과정을 겪음으로써 죽음에 이른다[1].

세포사멸은 노화로 본래의 역할을 수행할 수 없는 세포를 제거하여 생명체의 불필요한 에너지 소비를 막거나 유전적 변이로 암이 된 세포를 제거한다. 또한 발달 과정에서의 신체 형태 형성을 위해 일어난다. 이처럼 복잡한 생명체인 인간이 살아가는데 필요한 기작 중 하나인 세포사멸은 진핵세포만이 가지는 특징이다. 본 연구에서는 단순한 진핵세포에서 점진적으로 확대되는 종까지의 세포사멸기작을 진화적 관점으로 접근하고자 한다.



▶▶ 그림 1. 서열비교 분석 결과 및 계통수 중심 단백질 선정

II. 본론

1. 중심 단백질 선정

단백질 정보 DB인 UNIPROT으로부터 진핵 생물 종의 세포사멸 단백질 아미노산 서열 정보를 수집하여 비교분석하였다. 분석 결과 비슷한 서열의 단백질끼리 가까운 가지에 위치하게 되는 계통수(Phylogenetic tree)를 만들었다(그림1).

계통수 상에서 서로 다른 종의 상동 단백질(homologous protein)이 모여 있다는 것은 여러 진화과정을 거쳤음에도 서열의 유사성이 유지되고 있다는 것을 의미한다. 즉, 진화적으로 동일 기원에서 유래하여 서열이 보존되었다고 볼 수 있다.

계통수 결과에 따라 진화과정을 거치면서 여러 종에 걸쳐 서열이 보존된 Apoptosis regulator Bcl-2(BCL-2), Apoptosis regulator BAX(BAX), RAC-alpha serine/threonine-protein kinase(AKT), Caspase Family, Cytochrome C, Tumor necrosis factor(TNF), Cellular tumor antigen p53(TP53)을 중요 단백질로 선정하였다 [그림 1].

2. 계통 대표 생물 모델 선정

중심 단백질의 생물체 내의 유무 조사를 위한 생물 모델을 선정하였다. 생물 모델 선정을 위해 여러 계통의 중

을 편중 없이 선택하고 세포 사멸에 대한 연구가 비교적 활발히 이루어진 생물 종일 것이라는 기준을 선정하였다 [2].

앞서 제시한 기준에 근거하여 애기장대(arabidopsis thaliana), 효모(Saccharomyes cerevisiae), 예쁜꼬마선충(Caenorhabditis elegans), 초파리(Drosophila), 생쥐(Mus musculus), 인간(Homo sapiens)을 대표 생물 모델로 선정하였다 표 1.

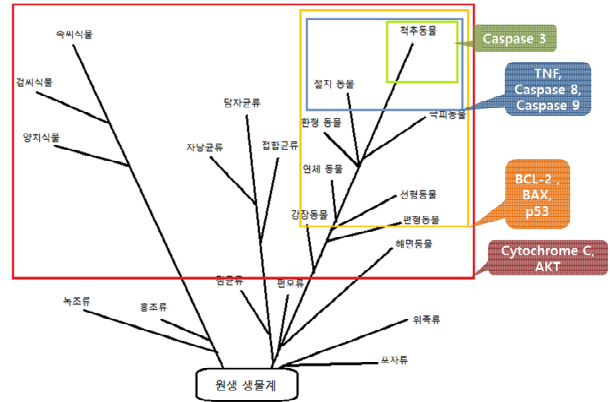
3. 생물 모델 내 중심 단백질 유무 조사

표 1. 생물 모델 내 중심 단백질 유무 조사

	애기장대	효모	예쁜꼬마선충	초파리	생쥐	인간
Cytochrome C	o	o	o	o	o	o
AKT	o	o	o	o	o	o
BCL-2	x	x	o	o	o	o
BAX	x	x	o	o	o	o
p53	x	x	o	o	o	o
TNF	x	x	x	o	o	o
Caspase 8	x	x	x	o	o	o
Caspase 9	x	x	x	x	o	o
Caspase 3	x	x	x	x	o	o

중심 단백질의 대표 생물 모델 상 유무는 UNIPROT, PANTHER, NCBI를 통하여 조사하였다 표 1. PANTHER을 통해 선정한 중심 단백질의 중간 상동성(Ortholog)을 지닌 단백질이 있는지에 대해 조사하고, 아미노산 서열로 생물 모델을 지정하여 blast tool을 통해 상동 단백질을 찾아 같은 기능을 하는지 여부를 파악함과 더불어 문헌조사를 통하여 단백질의 유무를 확인하였다.

조사 결과를 생물종의 진화 계통수와 연계 분석함으로써 단순한 진핵세포에서 복잡한 진핵생물까지의 세포사멸 기작에 참여하는 단백질의 점진적인 확대를 추론할 수 있었다 [그림2].



▶▶ 그림 2. 중심 단백질 유무와 진화 계통수 연계

먼저 생존에 중요한 역할을 하는 Cytochrome C와 AKT가 포함이 되고 죽음과 생존으로 가기 위한 BCL Family가 포함되었을 것으로 보인다. 이러한 BCL-2의 오류 및 작용을 조절하기 위해 세포 사멸 기작 상 생존과 죽음의 심판자 역할을 하는 단백질이 필요하여 진화적 발달 과정에서 p53이 포함되었을 것으로 생각된다.

III. 결론

삶과 죽음 그 자체는 명확히 대비되지만 둘 사이의 경계는 모호하다. 본 연구에서는 중심 단백질과 대표 생물 모델을 선정하여 세포의 죽음에 관여하는 요소들의 유무를 파악 하였다. 이를 바탕으로 단순한 진핵 생물에서 고등 생물로 진화하는 과정에서 세포사멸 기작에 관여하는 단백질의 확대에 대해 예측하였다. 세포사멸을 분자 진화적 관점에서 살펴봄으로써 세포의 삶과 죽음의 경계에서 일어나는 일련의 기작들이 어떻게 어떠한 이유로 점진적으로 발달해 왔는지에 대한 일부 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

■ 참고 문헌 ■

- [1] Christopher Potten, Apoptosis, pp. 1-112, 월드사이언스, 서울, 2006.
- [2] Harvey Lodish, Molecular cell Biology, pp. 23, W. H. Freeman, U.S.A., 2012.