비교 유전체학을 통한 세포사멸 단백질의 진화적 분석

Analysis on Evolution of Apoptotic Protein(AIF) through Comparative Genomics

허 재 린, 조 병 관, 김 민 정, 최 재 원, 김 학 용
충북대학교

Heo Jae-Rin, Jo Byung-Gwan, Kim Min Jung, Choi Jae-Won, Kim Hak Yong
Chungbuk National University

요약

세포사멸(Apoptosis)은 유전자에 의해 일어나는 세포의 능동적인 죽음을 의미한다. 본 연구에서는 식물의 세포사멸과 동물의 세포사멸을 진화적 관점에서 접근함으로써 세포사멸이라는 기작을 분석하고자하였다. 먼저 인간에서는 세포사멸에 관여하는 단백질이지만 식물과 효모에서는 다른 기능을 하는 단백질 정보를 확인하였다. 확인한 단백질 정보를 바탕으로 다른 생물종과의 유전체 비교분석을 통해 해당 단백질과 세포사멸기작에 대한 정보를 확인 할 수 있었다.

I. 서론

세포사멸(Apoptosis)이란 '프로그램화된 세포 죽음'이라고도 하며, 세포 내외부의 변화로 인해 세포가 피해를 입었을 때 스스로 죽음을 택하여 생물체에 해를 끼치지 않도록 하는 기작이다.

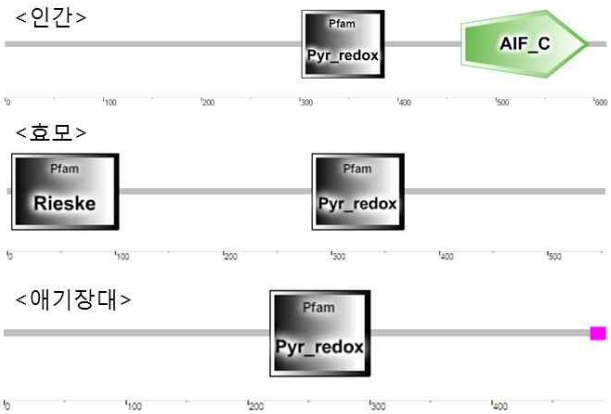
세포사멸은 특히 발생초기에 조직의 형성을 조절하는데 있어서 필수적인 기작으로 내부의 신호뿐만 아니라 이웃하고 있는 세포들에 의한 신호, 면역세포들에 의한 신호, 또는 세포 외부로 부터의 신호에 의해서도 유도될 수 있다. 세포사멸에 대한 연구는 1980년대 중반부터 활발해지기 시작했으며, 현재는 여러 상황에서의 분자적 또는 유전적인 세포사멸 조절에 대한 연구가 광범위하게 연구가 진행되고 있다[1].

본 연구에서는 인간(Human)의 세포사멸에 관여하는 단백질과 상동성을 가지는 애기장대(Arabidopsis), 효모(Yeast)의 단백질을 비교 분석하여 발견한 도메인 서열을 바탕으로 진화적 관점에서 설명하고자 한다.

Ⅱ. 본론

1. 단백질 도메인 분석

인간의 AIF (Apoptosis-Inducing Factor 1) 단백질은 NADH 산화환원효소(NADH oxidoreductase) 및 세포사멸 조절인자(apoptosis regulator)로써 기능을 수행하고 있다. 효모와 애기장대에서 상동 단백질로 알려진 MDAR (Monodehydroascorbate reductase)은 인간의 AIF와 달리 세포사멸에는 관여하지 않으며 산화-환원 반응(oxidation-reduction)에만 관여하는 역할을 한다[2]. 세포사멸에만 특이적으로 관여하는 도메인을 추론하기 위하여 인간과 효모 그리고 애기장대의 단백질 서열을 활용해 단백질 도메인 분석을 진행하였다. 단백질 도메인 분석은 생물학적 DB인 SMART를 통해 수행하였다.



▶▶ 그림 1. 인간 AIF, 효모 MDAR, 애기장대 MDAR의 도메인 분석

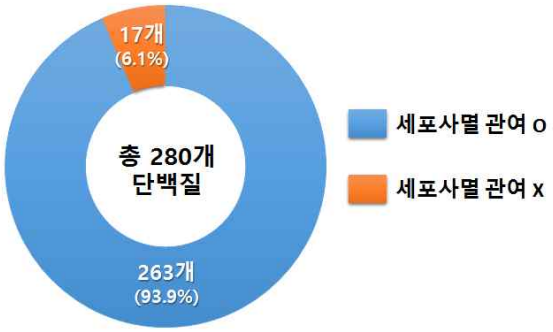
그 결과 세 단백질 모두 Pyr_redox 도메인을 공통적으로 지니고 있었으며, 인간에게만 유일하게 AIF_C 도메인이 존재함을 확인하였다[그림 1]. 이 결과로부터 AIF_C 도메인이 세포사멸을 조절하는 것으로 추론 할 수 있었다. 일반적으로 세포사멸은 미토콘드리아에서 일어나기 때문에 세포사멸에 관여하는 새로운 단백질을 합성하기보다는 미토콘드리아에서 에너지 대사에 관여하는 단백질에 세포사멸 기능을 추가하는 것이 더 효율적인 진화

일 것이다.

따라서 인간의 AIF는 산화환원 반응(Pyr_redox 도메인)이외에 세포사멸(AIF_C 도메인)에 관여하는 2중 기능을 수행하는(bi-functional) 단백질로 진화함으로써 진화 효율을 극대화 시켰다고 해석된다. 그렇다면 AIF_C 도메인이 어떤 진화를 거침으로써 세포사멸에 관련된 기작을 수행하게 되었는가에 대한 분석을 진행하였다.

2. AIF_C 도메인 포함 단백질 정보 수집

여러 생물 종에서의 AIF_C 도메인을 가진 단백질 정보를 얻기 위해 NCBI의 Blastp와 UniProt의 Blastp를 사용하였다. AIF_C 도메인으로 알려진 서열을 Blastp를 통해 분석하여, 280개의 AIF_C 도메인을 가진 여러 단백질들의 서열 정보를 수집하였다[그림 2]. 이 중 17가지 단백질이 AIF_C 도메인을 포함하고 있음에도 불구하고 세포사멸에 작용하지 않음을 확인하였다.



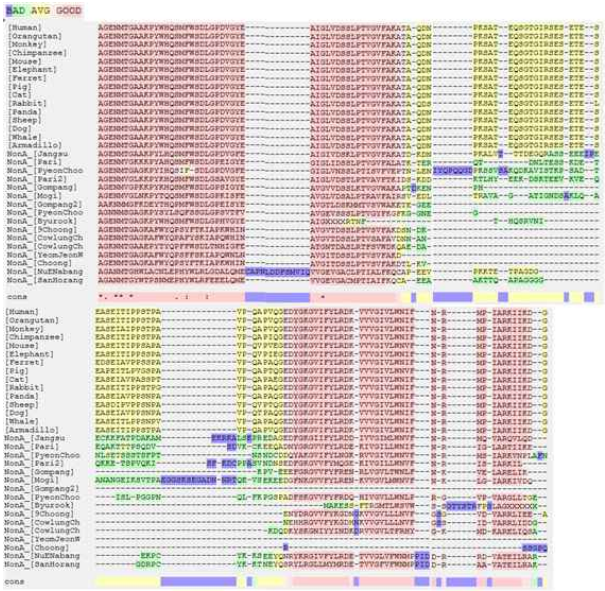
▶▶ 그림 2. AIF_C 도메인 포함 단백질의 세포사멸 기작 참여여부 통계

3. AIF_C 도메인 포함 단백질 다중서열비교분석

수집한 단백질들의 아미노산 서열 정보를 비교 분석하기 위하여 T-Coffee의 다중서열분석 도구를 이용하였다[그림3]. AIF_C 도메인으로 알려진 부분을 비교해 본 결과, 세포사멸 기작에 참여하는 단백질과 그렇지 않은 단백질의 도메인 뒷부분의 아미노산 서열에 큰 차이를 보이는 것을 확인 할 수 있었다.

이에 같은 도메인임에도 불구하고 기능에 차이가 있다는 점으로부터, 도메인 뒷부분의 아미노산 서열의 차이가 세포사멸 기작 기능과 관련하여 중요한 역할을 수행하는 것이라고 추론할 수 있었다.

한편, 세포사멸 미참여 단백질에는 실제 AIF_C 도메인이 존재하지 않지만 서열상 도메인 앞쪽에 유사서열이 존재함으로 인해 AIF_C 도메인을 포함하는 단백질로 정보가 나타나게 되었다면, 이는 생물정보학적 한계로 인한 오류였을 것이라는 추론도 가능하다.



▶▶ 그림 3. 단백질들의 아미노산 서열 비교 분석 결과

Ⅲ. 결론

본 연구에서는 효모와 애기장대에서는 세포사멸에 관여하지 않지만 인간에서는 세포사멸에 관여하는 단백질을 확인하였다. 이를 분석하기 위해, 도메인 조사를 수행하는 과정에서 AIF_C 도메인을 확인하였다. AIF_C 도메인을 포함하는 단백질 정보를 수집하여 다중서열비교분석을 수행한 결과, 세포사멸 기능 여부에 따라 아미노산 서열상의 차이를 구분할 수 있었다. 본 연구 결과는 추후 도메인이 제 기능을 함에 있어 중요 아미노산 잔기를 예측하는 방법론을 제시하고, 세포사멸 기작을 분자 진화적 관점에서 분석함에 있어 실마리를 제공하기를 기대한다.

■ 참 고 문 헌 ■

[1] Christopher Potten and James Wilson, Apoptosis, pp. 9-11, 월드사이언스, 서울, 2006.

[2] Tetsuya, Y. et al., “Homologs of Genes Associated with Programed Cell Death in Animal Cells are Differentially Expressed During Senescence of Ipomoea nil Petals”, Plant Cell Physiol., Vol. 50, pp. 610-625, 2009.