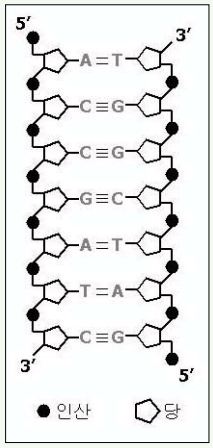
DNA 3차원 구조 신비 밝혔다

글 _ 김경규 성균관대학교 의과대학 부교수 kkim@med.skku.ac.kr

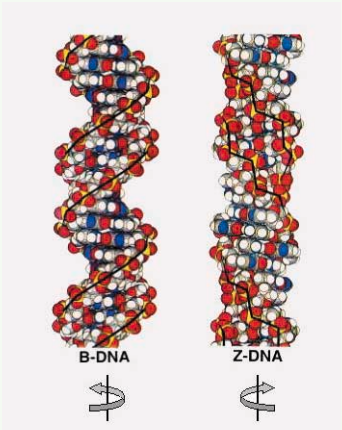
DNA는 생체를 구성하는 중요한 고분자 물질의 하나로서, 유전정보를 저장하고 전달하는 역할을 수행한다. DNA는 1869년 프리드리히 미셔 박사가 처음 그 존재를 밝힌 이후, 그 구조와 기능에 대해 많은 연구가 이루어졌다. 하지만 1953년 왓슨과 크릭 박사가 DNA 이중나선의 구조를 제안하고 나서야 비로소 DNA를 통해 어떻게 유전정보가 저장되고 전달되는지에 대한 기본 원리를 이해할 수 있게 되었다.

B형에서 Z형으로, DNA 전환의 수수께끼

DNA는 염기, 당, 인산으로 이루어진 뉴클레오타이드의 중합체이다(그림 1 참조). 왓슨과 크릭이 제시한 이중나선 모델은 가장 일반적인 DNA 구조로서 염기쌍이 이중나선의 안쪽을 차지하며 인산들이 포스포다이에스테르 결합으로 연결되어 나선의 뼈대를 형성하고 있다. 당은 뉴클레오타이드의 염기와 인산을 연결하고 있다. 이 구조가 갖는 특징은 첫째, 이중나선의 내부에 4가지 서로 다른 염기들(아데닌, 구아닌, 시토신, 티민)이 있어서 상대편 나선의 염기와 수소결합을 통하여 염기쌍을 형성한다. 둘째, 각 염기쌍은 아래 위에 존재하는 염기쌍과 적당한 간격으로 쌓여 있어서 에너지적으로 안정한 구조를 만든다. 셋째, B형 DNA는 오른 나선 방향으로 꼬여 있다. 즉, 인산의 연결방향을 보면 오른 나선이 돌아가는 방향과 같다는 것을 알 수 있다(그림 2 참조).



〈그림 1〉 DNA의 모식도. 염기, 당, 인산이 연결되어 있는 뉴클레오타이드가 포스포디에스테르 결합을 통해 중합체를 형성한다. 이중나선의 각 염기들은 반대편 나선의 염기와 수소결합함으로써 염기쌍을 이룬다.



〈그림 2〉 'Space-filling model'로 그린 B형 DNA의 삼차원 구조(왼쪽)와 Z형 DNA의 삼차원 구조(오른쪽). 그림에서 붉은색은 산소, 노란색은 인, 파란색은 질소, 회색은 탄소, 흰색은 수소를 나타낸다. 각 DNA의 인과 인 사이를 검은 선으로 연결하여 나선이 돌아가는 모습을 보여주고 있다. 그림 아래쪽에 화살표를 통해 나선 방향을 다시 표시하였다.

B형 DNA는 DNA의 이중나선 구조를 에너지적으로 가장 안정하게 유지하는 형태이고, 이러한 구조와 결합 방식에 의해 복제와 전사 과정에서 유전정보를 가장 효과적으로 저장하고 전달할 수 있게 된다. B형 DNA 구조의 해석은 20세기 후반에 생물체를 분자수준에서 연구하는 분자생물학이 비약적으로 발전하는 획기적인 계기가 되었다. 그리고 현재 유전물질로서 DNA가 어떻게 생체내에서 형태를 유지하고 여러 생체기작에 참여하는지를 이해할 수 있는 바탕이 되었다.

생체내의 DNA는 대부분 오른 나선 모양의 구조를 이루고 있지만 삼중나선, 십자형태, 구아닌-네 가닥 DNA 등과 같은 특수한 구조를 이루기도 한다. 오른 나선 구조와는 다른 DNA의 형태로는 1979년에 리치 박사에 의하여 처음 알려진 왼쪽 나선의 Z형 DNA를 대표적으로 들 수 있다. Z형 DNA는 B형 DNA처럼 이중나선을 형성하

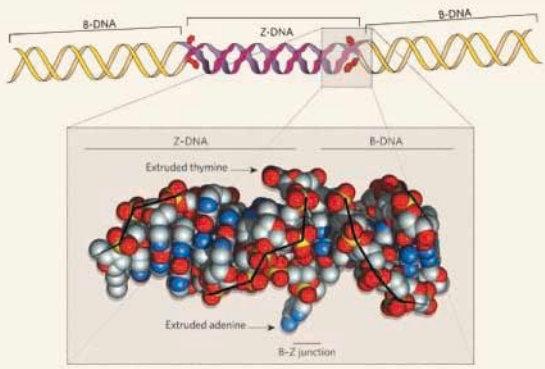
는 구조이고, 염기들은 염기쌍과 염기 치쌓임을 하고 있다. 하지만 이 DNA는 인산의 연결방향이 왼쪽 나선이 돌아가는 방향이다. 즉, Z형 DNA에서는 이중나선이 서로 꼬이는 방향이 B형 DNA와는 정반대이다.

그렇지만 서로 거울상의 이미지로 중첩되지는 않고 구조면에서 여러 가지 다른 특징을 보인다. 예를 들어 Z형 DNA는 B형 DNA에 비해 열역학적으로 높은 에너지 상태다. 그리고 모든 DNA가 Z형 DNA를 형성할 수는 없다. 일반적인 생리학적 조건에서 사람의 염색체 DNA는 B형 DNA의 구조를 가지면서 히스톤이라는 단백질들과 결합하여 크로마틴이라는 구조를 형성하고 있다. 하지만 DNA는 항상 B형 DNA의 형태로 고정되어 있는 것이 아니고, 상황에 따라 일부분에서 Z형 DNA가 형성되기도 한다. 물론, 모든 DNA가 Z형 DNA를 형성할 수 있는 것은 아니고 Z형 DNA를 형성할 수 있는 염기서열을 가진 부분에서 전사나 복제, 크로마틴 리모델링 등과 같은 과정 중에 Z형 DNA의 형성이 관찰되고 있다. 아직까지 이러한 B형 DNA에서 Z형 DNA로의 전환과정이 어떻게 이뤄지는지 명백히 밝혀져 있지 않다.

'Zα 단백질'로 전혀 다른 실험방법 시도

염색체에서 B형 DNA의 일부분이 Z형 DNA로 전환되어 DNA 이중나선에 B형 DNA와 Z형 DNA가 동시에 존재하게 될 때, 서로 반대방향으로 꼬인 이중나선이 만나는 접합부위(BZ junction)가 두 곳에서 생기게 된다.

Z형 DNA란 구조가 발견된 이후에 꼬이는 방향이 완전히 정반대인 나선이 어떻게 연결될 수 있는지에 대한 물음이 생기게 되었고, 이 때 만들어지는 구조를 원자수준에서 정밀하게 밝혀내고자 많은 연구들이 시도되어 왔다. 접합부위 구조가 지금까지 밝혀지지 않은 가장 큰 이유는 Z형 DNA가 본질적으로 불안정하기 때문이다. 생리학적 상태에서 Z형 DNA가 만들어지기 위해서는 핵산의 음성 과다꼬임에 의한 에너지가 주어져야만 되는데, 이러한 조건에서는 구조 연구를 수행하기가 매우 어렵게 된다. 따라서 X-ray 구조 분석이 필요로 하는 결정을 얻기 위하여 B형 DNA와 Z형 DNA가 하나의 DNA 분자에 동시에



〈그림 3〉 'Space-filling mode'로 그린 접합부위의 삼차원 구조. 연속적인 DNA상에 Z형 DNA가 생성될 때 2개의 접합부위가 만들어지는데, 그 중 하나의 구조를 확대해서 보여주고 있다. B형 DNA, Z형 DNA 그리고 정션 부분이 표시되어 있고 화살표는 정션 부분에서 바깥으로 노출된 두 개의 염기를 가리키고 있다. (Nature vol 437, page 1097의 그림)

존재하도록 하는 데 기술적인 어려움이 있었다.

그런 까닭에 DNA의 다른 3차원 구조인 홀리데이 정션이나 네 가닥 DNA, 심지어 풀려진 DNA 등이 이미 규명된데 반해, 접합부위의 구조연구는 매우 더디게 진행되고 있었다. 그 동안 핵자기공명을 이용한 분석법으로 접합부위의 개략적인 특성들은 파악할 수 있었지만 원자수준에서 정확하게 어떠한 구조를 가지고 있는지는 규명할 수 없었다. 따라서 접합부위의 구조 해석을 위해서는 먼저 B형 DNA, Z형 DNA 그리고 접합부위를 가지고 있는 DNA가 생리학적 조건에서 안정을 가질 수 있는 조건을 찾는 것이 필요했다.

연구진은 이러한 조건을 찾기 위해 이전에는 시도되지 않았던 새로운 방법을 사용하였다. 즉 Z형 DNA와 결합함으로써 Z형 DNA의 형성을 안정시켜 주는 Zα라는 Z형 DNA 결합 단백질을 사용한 것이다. 결정화를 위해 사용한 DNA의 한 쪽 부분은 Zα 단백질들이 결합하여 안정한 Z형 DNA를 형성하고 반대쪽은 Z형 DNA를 형성하지 못하는 염기 서열을 채택하여 B형 DNA 상태를 유지하도록 함으로써 두 DNA 구조 사이에 접합부위가 만들어지도록 디자인한 것이다.

이러한 방법으로 DNA와 Zα가 혼합된 시료를 만들고

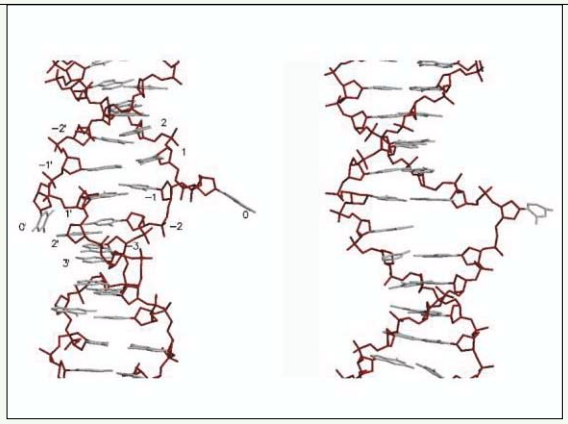
'원편광 이색성' 이란 광학기기를 사용하여 확인한 결과, 실험에 사용한 DNA가 생리학적 조건에서 B형 DNA와 Z형 DNA를 동시에 갖고 있다는 것을 확인하였다. 이후, 이 시료를 이용하여 X선 결정구조를 해석하기 위해 필요한 결정을 만들 수 있었다. 포항 방사광 가속기와 일본 spring-8 방사광 가속기를 이용하여 결정의 회절 데이타를 얻고 이를 분석하여 DNA와 단백질이 결합된 구조를 얻기에 이르렀다. 결정구조를 해석한 결과 예상대로 B형 DNA와 Z형 DNA를 동시에 가지고 있는, 즉 접합부위를 가지고 있는 구조임을 확인하였다(그림 3 참조). 이렇게 얻어진 접합부위 구조를 보다 정밀하게하여 마침내 원자 수준에서의 구조 정보를 성공적으로 얻게 된 것이다.

DNA 구조 설명에 새로운 관점 제시

접합부위 부분은 전형적인 왼쪽 나선의 Z형 DNA가 오른 나선의 B형 DNA와 만나 연결되는 구조를 가지고 있다. 각각의 B형 DNA와 Z형 DNA 부분에 있는 염기쌍은 모두 일반적인 A-T, G-C 염기쌍 형태를 그대로 유지하고 있었다. 왼쪽 나선 구조와 오른 나선 구조의 연결은 두 나선의 경계에 위치하는 염기쌍에서 A-T 염기 사이의 결합이 깨어져서 두 염기를 각각 바깥쪽으로 돌출시킴으로써 이루어져 있다(그림 3 참조).

C-G 염기쌍도 역시 접합부위 부분에서 같은 구조를 하고 있으리라 예상된다. BZ 연결 구조에서 보이는 염기의 DNA의 인산 결합이 이 부위에서 매우 급격하게 휘어지도록 해 준다. 이전에는 반대 방향의 나선을 연결하기 위해 접합부위는 일정한 구조를 형성하지 않고 있을 것이라 예상하고 있었다. 그러나 이번 연구를 통해 오직 하나의 염기쌍이 깨어지는 간단한 방법을 통해 나선 구조와 에너지는 최대한 유지하면서 연결 부위가 만들어진다는 것을 알 수 있었다.

이번에 발표된 접합부위에 대한 연구는 여러 가지 면에서 그 의의를 찾을 수 있다. 첫째, 이번에 밝혀진 구조는 그 형태는 비록 매우 간단하지만 DNA의 구조와 그 변화에 대한 동력학적 연구 분야에 매우 큰 파급효과를 주는 것으로 평가되고 있다. 즉 이제까지 알려지지 않았던 새로운 형태의 DNA 구조를 밝힘으로써 DNA 구조를 설명하는 새로운 관점을 제시한 것이다. 특히 염색체상에서 일어나는 Z형 DNA 형성과 그에 따른 급격한 나선구조의 변화에서 오는 구조적 불안정을 최소화하기 위해 이중 나선 구조와 염기쌍을 최대로 보존시키는 방법으로 접합부위가 형성된다는 사실은 DNA 구조의 안정화에 대한 일반적인 원칙을 다시금 확인하는 계기가 되었다.

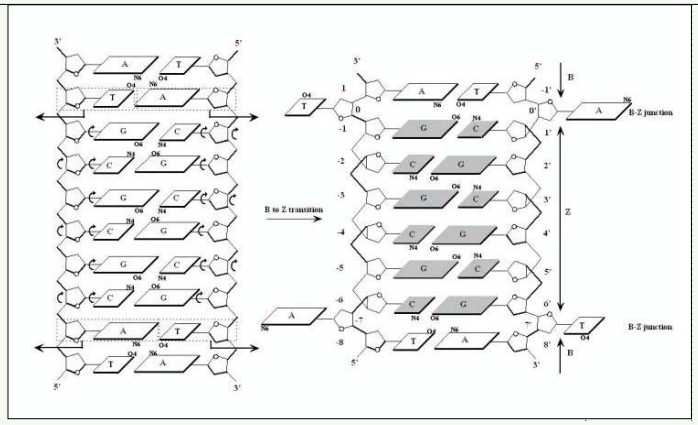


〈그림 4〉 접합부위 부분의 노출된 염기와 HhaI 메틸기 전달효소가 인식하는 부위의 염기 모양을 비교하였다. 그림에서 염기는 회색으로 표시되었고, 당과 인산은 붉은 색으로 표시되었다.

둘째, Z형 DNA는 퓨린과 피리미딘이 반복되는 염기서열에서 형성되는데, 사람의 염색체에서 3천 개 염기쌍에 한 번 꼴로 이러한 서열이 나타나는 것으로 알려져 있다. Z형 DNA는 RNA 중합효소, 뉴클레오좀의 형성, 혹은 DNA와 결합하는 단백질이 만드는 토션 에너지를 흡수하는 저장소의 역할을 수행할 수 있다. 나아가 Z형 DNA는 RNA 변형효소 등의 단백질이 결합하는 인식 부위로 작용하여 유전자 발현의 조절에 관여할 수도 있다. Z형 DNA의 기능은 아직 명확하지는 않지만, 유전자 발현의 조절 인자로 알려지고 있다. B형 DNA로 이루어진 염색체 상에서 두 개의 염기의 돌출에 의해 Z형 DNA가 만들어질 수 있다는 연구 결과는 조절 인자로서 Z형 DNA의 중요성이 강조되어야 함을 말해준다. Z형 DNA가 발견된 지 26년이 지난 지금, BZ 연결 구조의 발견은 Z형 DNA 관련 연구에 일대 혁명을 가져올 것이라 예상된다.

나노기술 발전에도 큰 전기 마련

셋째, 접합부위가 추가적으로 새로운 생물학적인 기능



〈그림 5〉 B형 DNA으로부터 Z형 DNA의 형성과정에 대한 모델. 이 모델에서는 이중나선 안의 염기쌍이 풀어지면서 염기들이 밖으로 돌출하고 Z형 DNA 형성에 필요한 구조적 변화가 진행된 후, 다시 이중나선 안으로 들어와 염기쌍을 형성하여 Z형 DNA가 만들어진다. Z형 DNA를 형성하는 부위의 염기쌍들에서 이러한 과정이 순차적으로 지퍼와 같은 방법으로 일어날 때, 기다란 B형 DNA의 일부분에서 Z형 DNA가 형성되리라고 여겨진다.

을 수행하리라는 가능성을 제시할 수 있다. 이번 연구에서 접합부위 부분에 두 개의 염기가 바깥으로 노출된 것을 관찰하였다. 많은 DNA 변형 효소들이 핵산의 나선에서 돌출되어 나온 염기를 인식하여 그 변형을 유도하는데, 접합부위에 존재하는 노출된 염기의 모양이 이들 효소의 인식 부위와 구조적인 유사성을 가지고 있다(그림 4 참조). 이러한 사실을 통해 접합부위에서 생겨나는 돌출된 염기들을 여러 효소들이 기질로 인식하여 변형시킬 것이라 예상할 수 있고, 이는 Z형 DNA의 형성, 즉 접합부위의 형성이 염색체 DNA의 변형에 기여한다는 가설로 정리될 수 있다.

넷째, B형 DNA에서 Z형 DNA로의 전환 과정의 메커니즘을 이해하는데 중요한 단서를 얻었다는 것이다. B형 DNA와 비교해서 Z형 DNA가 갖는 염기나 당의 구조적 차이는 B형 DNA에서 Z형 DNA로의 전환과정 중 이중나선 내부에서 상당한 구조적 변화를 초래할 것이다. 여기서 접합부위는 DNA의 이중나선 안의 염기쌍이 풀어지면서 염기들이 밖으로 돌출하고, 거기서 Z형 DNA 형성에 필요한 구조적 변화가 진행된 후, 다시 이중나선 안으로 들어와 염기쌍을 형성하여 Z형 DNA가 만들어지는 것으로 보인다(그림 5 참조). 이러한 과정이 Z형 DNA로 전환되는 부분의 염기쌍들에서 지퍼와 같은 순차적 방식으로 일어날 때, 기다란 B형 DNA의 내부에서 부분적인 Z형 DNA가 나타나는 것으로 볼 수 있다. 그리고 더 이상 Z형 DNA가 형성되지 않는 부위를 만나게 되면, 돌출된 염기들은 B형 DNA와 Z형 DNA를 연결하는 접합부위로 그대로 남는 것이라고 생각할 수 있다.

다섯째, 이번 연구에서 얻은 접합부위에 대한 구조정보는 Z형 DNA가 관여하는 여러 가지 생물학적 기작을 이해하고 나아가 이와 연관된 여러 가지 질병을 치료하는데 이용될 수 있을 것이다. 이미 Z형 DNA의 형성이 특정 유전자의 발현에 필수적이라는 명백한 실험결과들이 많이 알려져 있고, 또한 Z형 DNA 형성이 폭스바이러스의 감염과정에서 필수적이라는 사실도 보고된바 있다. 따라서 Z형 DNA 형성을 제어하는 방법을 통해 특정 질병과 관련된 유전자 발현을 조절하고 나아가 질병을 치료하는 것이 가능하리라 여겨진다. 이 부분에서는 추가적인 연구들이 필요할 것이다.

여섯째, 접합부위 구조를 이용한 나노연구이다. 미래의 유망 기술로 주목받고 있는 나노기술분야에서 핵산이나 단백질과 같은 생체고분자물질의 고유한 성질을 그대로 이용하여 나노크기의 기계를 만들려는 노력이 전세계적으로 활발히 진행되고 있다. 특히 DNA를 이용한 나노구조물의 형성과 나노소자로서의 응용은 뉴욕대의 시만 박사에 의하여 많은 성과가 있었다. 접합부위와 같은 DNA가 형성할 수 있는 구조를 원자수준에서 구명하는 것은 B형 DNA와 Z형 DNA로 이루어진 나노장치를 디자인하는데 대단히 중요하다. 그리고 B형 DNA에서 Z형 DNA로의 전환과정에서 생성되는 구조적 특징인 돌출된 염기로 '2-아미노푸린' 같은 형광성 염기를 사용하면 구조적 변화에 수반하는 형광의 온-오프 현상을 스위치로 이용할 수 있어 나노센서로 사용될 수 있을 것이다. 이밖에도 접합부위의 삼차구조에 대한 연구를 토대로 Z형 DNA에 대한 더욱 많은 연구들이 이루어질 것으로 기대된다. ST

글쓴이는 서울대학교 화학과 졸업 후 동대학원에서 박사학위를 받았다. U.C. 버클리에서 박사 후 과정을 거쳤고, 경상대학교 조교수를 지냈다.