

Response Regulator RssB의 활성 조절

박희정 · 방일수*

조선대학교 치의학전문대학원 미생물학 및 면역학 교실

Regulation of Activity of the Response Regulator RssB

Hee Jeong Park and Iel Soo Bang*

Department of Microbiology and Immunology, Chosun University School of Dentistry, Gwangju 501-759, Republic of Korea

(Received September 4, 2013 / Accepted September 23, 2013)

Against environmental stresses, many bacteria utilize the alternate sigma factor RpoS that induces transcription of the specific set of genes helpful in promoting bacterial survival. Intracellular levels of RpoS are determined mainly by its turnover through proteolysis of ClpXP protease. Delivery of RpoS to ClpXP strictly requires the adaptor protein RssB. The two-component-type response regulator RssB constantly interacts with RpoS, but diverse environmental changes inhibit this interaction through modification of RssB activity, which increases RpoS levels in bacteria. This review discusses and summarizes recent findings on regulatory factors in RssB-RpoS interactions, including IraD, IraM, IraP anti-adaptor proteins of RssB and phosphorylation of N-terminal receiver domain of RssB. New information shows that the coordinated regulation of RssB activity in controlling RpoS turnover confers efficient bacterial defense against stresses.

Keywords: anti-adaptor proteins, phosphorylation, RpoS proteolysis, RssB

세균은 살아가는 동안 영양분 고갈이나 스트레스 등 다양한 외부 환경변화를 겪게 되며 이러한 변화를 빠르고 정확하게 인지하여 적응하기 위해 유전자 발현을 선택적으로 조절 할 수 있다. 유전자의 발현과 조절은 전사, 전사 후 조절, 번역, 번역 후 조절 등의 과정에 의해 일어난다. 각 과정마다 여러 가지 요소들이 관여하지만, 환경 변화에 효과적으로 대응하기 위해 유전자 전사 개시단계에서 필요한 유전자들을 선택하여 발현시키는 경우가 대부분이다.

세균의 전사는 two-component signal transduction 시스템(TCSs)을 포함하는 전사 조절 단백질들과 시그마 인자(sigma factor) 등이 관여하고 RNA polymerase가 특정 유전자의 전사를 개시할 수 있도록 한다. 특히 시그마 인자들은 세균 유전자 전사 개시과정 중 고유의 유전자 특성을 갖는 프로모터(promoter)에서 RNA polymerase의 RNA 합성을 유도한다(Gruber and Gross, 2003). 많은 종류의 시그마 인자들이 알려져 있으며, 그람-양성 균에 비해 그람-음성 균의 시그마 인자 종류가 비교적 적다. 시그마 인자의 유전자 선택 기능은 대장균과 살모넬라의 경우를 대표적인 예로 들 수 있으며, 현재까지 공통적으로 6종류의 시그마 인자를 갖고 있는 것으로 알려져 있다(Gruber and Gross, 2003). RpoD ($\delta^{D/70}$)는 정상적인 내/외부 환경에서 필요한 유전자의 전사를 유도하고, RpoE ($\delta^{E/24}$)는 세포질 외부 기능

(extracytoplasmic function), RpoH ($\delta^{H/32}$)는 열 충격, FliA ($\delta^{FliA/28}$)는 편모 합성, RpoN ($\delta^{N/54}$)는 질소 대사, 마지막으로 RpoS ($\delta^{S/38}$)는 세균 성장 정지기에서 생존에 필요한 유전자들의 전사를 조절한다(Gruber and Gross, 2003). 대장균의 경우 철 결핍 시 전사를 개시하는 FecI (σ^{19})를 추가적으로 가지고 있다(Dong *et al.*, 2008). 정상적인 환경에서는 RpoD가 정상적인 세포대사에 필요한 유전자 발현을 유도하기 때문에 이를 하우스키핑(housekeeping) 시그마 인자로 부르고, 이외의 시그마 인자는 대체 시그마 인자로 구분하여 불린다. 이러한 대체 시그마 인자들은 RNA polymerase에 결합하기 위해 서로 경쟁적 관계에 놓이기 때문에 이들 대체 시그마 인자의 세포 내 농도는 세균의 환경 변화에 따른 유전자의 선택적 발현에 매우 중요한 요소로 작용하며, 결국 이들의 농도 조절이 세균 유전자 전사의 조절에 핵심적이라고 볼 수 있다.

본 총설에서는 대체 시그마 인자 중 세포 성장 정지기를 포함하는 많은 종류의 스트레스 조건들에서 세균의 생존에 필요한 것으로 알려지고 있는 RpoS의 발현 및 세포 내 농도 조절 과정을 소개하고, 특히 RpoS 단백질 분해를 매개하는 adaptor 단백질 RssB에 대한 최근 연구를 정리하고자 하였다. RpoS는 세균 성장 정지기의 생존 뿐 아니라 다양한 스트레스 조건에서 대장균과 살모넬라를 포함하는 감마프로테오박테리아(Gamma-proteobacteria)의 세균 생존을 위한 전사 조절자로서 중요한 역할을 한다(Lindahl *et al.*, 1988; Ishihama, 1997; Hengge-Aronis, 1999). 대장균에서 RpoS는 전체 유전자의 10% 이상의 유전자 전사를 유도하며(Weber

*For correspondence. E-mail: isbang@chosun.ac.kr; Tel.: +82-62-230-6872; Fax: +82-62-232-6896

et al., 2005), 대수기의 스트레스 조건이나 대수기에서 정지기로 전환되는 시기에 RpoS에 의해 전사가 조절되는 유전자만 현재까지 60개 이상이 알려져 있다(Hengge-Aronis, 2002). 다른 여러 세균에서도 스트레스에 대한 세균의 생존에서 RpoS의 필요성이 보고 되고 있으며, 더불어 RpoS 발현 및 농도 조절에 대한 연구가 활발히 진행 중이다.

본론

RpoS의 발현

RpoS는 세균 증식이 가장 활발한 대수기에서 높은 농도의 삼투압(Muffler *et al.*, 1996b), 산성 pH (Bearson *et al.*, 1996), 낮은 온도의 성장조건과(Sledjeski *et al.*, 1996) 열 충격(Muffler *et al.*, 1997), 낮은 마그네슘 농도(Tu *et al.*, 2006), 산화적 스트레스(Loewen and Hengge-Aronis, 1994) 등의 다양한 스트레스에서 발현이 증가되며 스트레스가 없는 정상적인 성장조건의 대수기에서는 거의 발현이 되지 않는다. 반면 정지기의 RpoS는 외부 스트레스와 무관하게 과다 발현 되는데, 이는 개체 수 증가에 따른 배지 내의 영양분 감소와 세균의 증식에 장애가 되는 대사산물의 축적에 의한 스트레스 증가도 영향을 미치는 것으로 보인다. 대장균이나 살모넬라의 *rpoS* 유전자 프로모터에는 두 개의 cAMP-CRP (cyclic AMP-cAMP receptor protein) 결합 부위가 존재한다. 이 중 *rpoS*의 프로모터 상단에 위치하는 결합 부위는 *lac* 프로모터와 유사하며, 주로 *rpoS* mRNA의 전사 조절은 프로모터 하단에 위치하는 cAMP-CRP 결합 부위에 의해 조절된다(Hengge-Aronis, 2002). 낮은 대수기나 정지기에서 cAMP-CRP는 *rpoS* 프로모터에 직접적으로 결합하여 *rpoS*의 전사를 증가시킨다(Cheng and Sun, 2009). *rpoS* mRNA는 비교적 긴 leader 유전자 서열을 가지고 있으며, 이 서열은 DsrA, RprA, ArcZ 및 OxyS 등의 sRNA (small non-coding RNA)와 상호작용함으로써 *rpoS* 번역과정을 조절하는데, RNA chaperone 단백질인 Hfq와 함께 기능하는 것으로 알려졌다(Gottesman, 2004). 합성된 RpoS 단백질은 정상적인 성장조건이 주어진 경우 대수기에서 많은 양이 지속적으로 생성되지만 외부 스트레스가 없는 경우 불안정하여 반감기가 3분 이내로 빠르게 분해되어 단백질 농도가 크게 감소한다(Lange and Hengge-Aronis, 1994; Loewen and Hengge-Aronis, 1994; Moreno *et al.*, 2000). 반면, 대수기에서 스트레스에 노출되거나 정지기로 접어들 경우 RpoS의 반감기는 10배 이상 증가된다(Bearson *et al.*, 1996; Sledjeski *et al.*, 1996; Muffler *et al.*, 1997; Hengge, 2009). 새로운 단백질의 합성을 억제시킨 후 대장균의 RpoS 단백질 변화를 확인한 결과 탄소원으로 작용하는 글루코스가 결핍된 균주에서는 RpoS 단백질 양의 변화가 전혀 나타나지 않으며, 글루코스를 처리한 경우 6분 이내에 대부분 분해되는 것을 확인하였다. 이는 TCA 회로에 의해 생성되어지는 피루브산 등의 다양한 대사물질이 RpoS의 분해를 촉진시키는 것으로 보고 있다(Peterson *et al.*, 2012). 또한 영양분이 고갈된 균주에서 RpoS의 안정성은 새로운 단백질 합성에 의한 것이 아닌, 합성된 RpoS의 분해에 관여하는 단백질과의 상호작용 억제 등을 통한 안정성 증가와 관련이 깊은

것으로 알려졌다(Hengge-Aronis, 2002). 따라서 RpoS 단백질의 분해과정 조절은 세포 내 RpoS의 농도를 결정함으로써, RpoS의 의존성 유전자들의 발현 조절을 통한 세균의 스트레스 적응을 위해 매우 중요한 과정으로 여겨지고 있다.

Adaptor 단백질 RssB에 의해 매개되는 RpoS 분해

RssB (MviA, SprE, 혹은 Hnr로 불림)는 살모넬라와 대장균의 two-component response regulator로서 단백질 분해 효소 복합체인 ClpXP에 RpoS를 전달하는 adaptor 단백질이다(Moreno *et al.*, 2000). 세균이 빠르게 성장할 수 있는 조건에서도 RpoS 합성이 이루어지지만, 합성되는 즉시 RssB에 의해 ClpXP에 전달되어 분해된다(Muffler *et al.*, 1996b; Pratt and Silhavy, 1996). RssB는 *Salmonella*, *E. coli*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Cronobacter*, *Yokenella*, *Proteus*와 같은 감마프로테오박테리아강의 엔테로박테리아과에 존재하며 이들의 RssB 아미노산은 96-100%로 높은 상동성을 갖고 있다. 반면, 이 외의 세균의 상동성은 30% 이하로 실제 연구된 바가 거의 없으며 엔테로박테리아에서 기존에 알려진 기능과도 차이가 큰 것으로 보인다.

본 총설에서는 최근까지 알려진 RpoS 단백질 분해 과정에 관여하는 RssB의 조절 메커니즘을 Fig. 1에 요약하여 도식하였다.

세균에서 대부분의 세포 내 단백질 분해는 에너지 의존성 단백질 분해효소 Clp이나 Lon, 혹은 FtsH 등에 의해 일어난다(Jenal and Hengge-Aronis, 2003). RpoS는 ClpP에 의해 분해되는데, ClpP는 serine-type protease로서 ClpA나 ClpX와 복합체를 구성하여 단백질을 분해시킨다(Li *et al.*, 2010). RpoS 분해는 ClpXP 복합체에 의해 일어나지만 ClpXP가 단독으로 분해시킬 수 없으며, ClpXP는 인산화된 RssB와 결합한 RpoS를 기질로 인지하여 RpoS-RssB-ClpXP 3중 복합체를 형성하여 RpoS를 빠르게 분해시킨다(Becker *et al.*, 1999). RssB는 N-terminal의 Asp58 잔기의 인산화에 의해 활성화되며 직접적으로 RpoS와 1:1로 결합하여 RpoS-RssB 복합체를 형성한다(Bouche *et al.*, 1998; Hengge, 2009). RssB는 RpoS의 α -helix 2.5 region인 시작부위에 표면으로 노출된 Lys173 아미노산을 인식함으로써 RpoS-RssB 복합체를 형성하는데(Studemann *et al.*, 2003), RpoS의 Lys173을 RpoD와 일치하는 아미노산인 Glu173으로 치환시키면 RpoS 분해가 크게 감소되는 것이 확인되었다(Becker *et al.*, 1999). 다른 ClpXP 기질들에 비해 RpoS-RssB-ClpXP 복합체는 ATP에 의존적으로 단백질 분해가 진행된다. 이러한 3중 복합체는 ClpXP에 의해 RpoS가 쉽게 분해될 수 있도록 최적화된 형태라 할 수 있으며, RssB와 ClpXP는 RpoS 분해 후 3중 복합체로부터 각각 분리된다(Zhou *et al.*, 2001; Peterson *et al.*, 2012).

RssB의 인산화

다양한 response regulator들의 인산화는 외부환경이나 세포 내부의 특정 신호에 의해 일어나며 인산화를 위해서는 histidine kinase나 acetyl phosphate와 같은 인산 공여체가 필요하다. 실제 *in vitro* 상에서 RssB는 acetyl phosphate에 의해 인산화될 수 있다. Acetyl phosphate를 생산하지 못하는 *ackA pta* 돌연변이에

서 RssB는 인산화 반응이 일어나지 않으며 또한 RpoS의 반감기가 증가되는 것을 확인하였다(Bouche *et al.*, 1998). RssB의 인산화는 58번째 아미노산인 Asp가 관여한다고 알려져 있다. Asp58을 다른 아미노산으로 치환시키면 RssB의 인산화는 억제되며, RpoS의 안정성 역시 증가된다(Becker *et al.*, 2000; Moreno *et al.*, 2000). 따라서 RssB의 Asp58은 RssB의 인산화를 결정하여 RpoS 안정성 조절에도 중요한 역할을 하는 것으로 판단된다.

Two component response regulator 중 하나인 ArcA는 *rpoS*의 프로모터에 결합하여 *rpoS*의 전사를 억제하는 것으로 알려져 있다(Mika and Hengge, 2005). *rpoS*의 프로모터에는 ArcA가 결합할 수 있는 두 개의 결합부위가 존재하는데, 첫 번째 결합부위는 *rpoS* 전사활성자인 cAMP-CRP가 결합하는 부위와 중복되며 두 번째 결합부위는 전사 시작부위의 하단에 존재한다. ArcA는 첫 번째 부위에 더 강하게 결합하며 인산화 된 ArcA에 의해 특이적으로 *rpoS* 프로모터에 결합하여 *rpoS* 전사를 직접적으로 억제한다(Mika and Hengge, 2005). ArcA의 cognate histidine-sensor kinase인 ArcB는 ArcA 뿐 아니라 RssB를 인산화시킬 수 있으며, ArcA 발현 양이 많을수록 ArcB로부터 인산화되는 ArcA가 증가하는 반면, RssB의 인산화는 상대적으로 감소된다(Mika and Hengge, 2005; Palonen *et al.*, 2011). ArcB의 인산화 전달 능력은 ArcA에 전달되는 경우가 RssB에 전달될 경우에 비해 10배 이상 높기 때문에 ArcA의 인산화는 RssB의 인산화를

경쟁적으로 억제시킬 수 있다(Klauck *et al.*, 2001; Mika and Hengge, 2005).

Anti-adaptor 단백질 IraD/IraM/IraP에 의한 RssB와 RpoS의 상호작용 조절

IraD, IraM, IraP (ira: inhibitor of RssB activity) 등은 adaptor 단백질인 RssB의 기능을 조절하는 anti-adaptor 단백질로 알려져 있다. *iraD* (D: DNA damage) 유전자의 발현은 대장균에서 산화적 스트레스(Zheng *et al.*, 2001)와 DNA 손상 시 SOS response와 함께 전사가 증가되는 것으로 확인되었다(Zheng *et al.*, 2001; Merrikh *et al.*, 2009). IraD는 RssB에 직접적으로 결합하여 RssB 활성을 억제하여 RpoS를 축적시킴으로써, 이러한 스트레스 조건에서 세균의 생존에 기여하는 것으로 알려졌다(Bougourd *et al.*, 2008; Merrikh *et al.*, 2009). 대수기에서 정지기로 전환되는 시기의 인산 결핍은 *iraP* (P: phosphate)의 유전자 발현을 증가시키며, IraP 단백질은 RssB와 결합하여 RssB의 인산화와는 독립적으로 활성을 억제 함으로써 RpoS의 안정화를 돕는다(Bougourd *et al.*, 2006). 한편, 마그네슘 결핍 신호는 PhoP/PhoQ two-component system을 통해 *iraM* (M: Magnesium)과 *iraP*의 발현을 증가시킨다. 대장균의 경우 *iraM*의 발현이, *iraM*을 갖고 있지 않은 살모넬라의 경우는 *iraP*의 발현이 각각 증가한다(Tu *et al.*, 2006). IraM 역시 RssB 결합을 통해 RpoS 발현을 조절한다

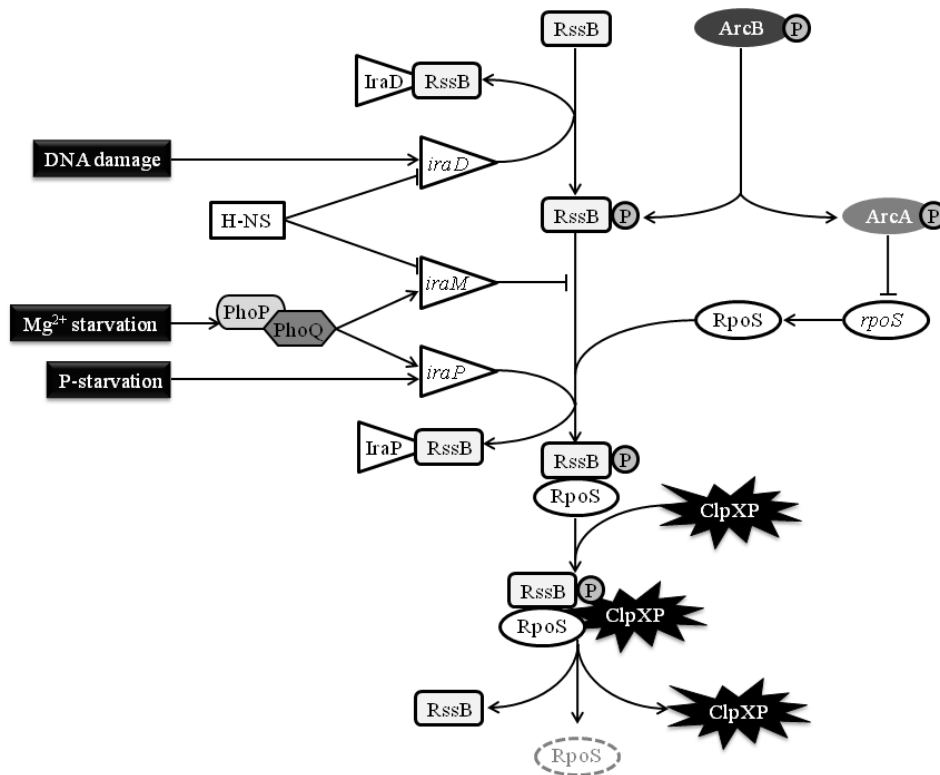


Fig. 1. Model of regulation of RpoS proteolysis by adaptor protein RssB and anti-adaptor proteins. In log-phase cells, the adaptor protein RssB delivers RpoS to ClpXP protease for proteolysis. Phosphorylation of RssB promotes RpoS proteolysis. Anti-adaptor protein IraD, IraM and IraP stabilizes RpoS by direct interaction with RssB under phosphate- or magnesium-starvation conditions. P-starvation: phosphate starvation.

다. 대장균의 IraM과 살모넬라의 IraP는 PhoP/PhoQ 시스템의 신호전달 기능과 RssB의 기능을 연결시키는 역할을 함으로써 서로 다른 two-component system 간의 신호전달을 연결 시켜주는 단백질의 존재를 보여주기도 한다(Mitrophanov and Groisman, 2008). 실제로, 살모넬라 세포 외부의 저농도 마그네슘 신호는 PhoP/PhoQ 시스템을 통해 RpoS-의존성 병독성 유전자인 *spv*의 발현을 증가시켜 숙주의 대식세포 내에서 살모넬라의 생존과 생쥐에서의 병독성을 증가시킨다(Heithoff *et al.*, 1999). 살모넬라의 경우 저농도의 마그네슘 신호가 PhoP를 통해 *iraP*의 발현을 증가시키지만(Tu *et al.*, 2006), 대장균에서는 같은 신호가 PhoP를 통해 세포 내 RpoS를 축적하는 것은 같지만 사실 IraP와는 관련이 없다(Tu *et al.*, 2006). 이는 살모넬라와 대장균의 *iraP* DNA가 83%의 높은 상동성을 갖지만 살모넬라와 달리 대장균의 프로모터에는 PhoP-결합 부위가 존재하지 않기 때문에(Tu *et al.*, 2006) RpoS 안정성 조절 기작에 차이를 보이는 것으로 생각되며, 대장균은 대신 IraM을 활용하는 것으로 보인다.

한편 90년대에 대장균의 Nucleoid-associated protein H-NS가 RpoS 발현 조절에 관련이 있는 것으로 알려지기 시작했는데(Barth *et al.*, 1995; Yamashino *et al.*, 1995), H-NS의 *iraM* 및 *iraD* 전사조절 기능을 알리는 최근의 연구와 밀접히 관련된 것으로 보인다. H-NS는 PhoP/PhoQ two-component 시스템과 독립적으로 *iraM*의 유전자 발현을 감소시켜(Battesti *et al.*, 2012) RssB와 RpoS가 상호작용하는 것을 증가시킴으로써 RpoS 단백질의 안정성을 감소시킨다(Zhou and Gottesman, 2006). 이러한 효과는 RssB의 인산화와 크게 관련이 없으며 RssB가 과다발현되면 극복 될 수 있는 현상으로 알려져 있다(Zhou and Gottesman, 2006). H-NS는 DNA의 AT-rich 부위에 우선적으로 결합하는 global transcriptional repressor로 StpA 단백질과 상호작용을 통해 다양한 유전자들의 발현을 조절하는데(Williams *et al.*, 1996; Zhang *et al.*, 1996), 이러한 조절 시스템에 *iraM*과 *iraD*가 포함되는 것으로 보인다. 또한 대장균의 대수기에서 산성 스트레스의 저항성에 관여하는 것으로 알려져 있는 TCSs EvgS/EvgA에 의해 sensor associating factor A SafA가 PhoP/PhoQ 시스템을 활성화 시키며, 활성화 된 PhoP/PhoQ 시스템은 IraM의 발현을 증가시킨다(Eguchi *et al.*, 2011).

RpoS 분해 조절 외의 RssB의 기능

최근, RpoS의 조절과 관련이 없는 RssB 기능의 가능성이 제기되고 있다. 대장균의 경우 RssB의 과다발현이 대수기 균주의 성장 저하를 초래한다고 알려진 바 있다(Muffler *et al.*, 1996a). RssB가 과다발현 되면 정지기에서 세포 내 축적되는 RpoS 단백질의 양은 급격히 감소하지만, *rpoS* 돌연변이 균주에서는 나타나지 않는 성장 저하를 초래한다. 이러한 현상은 RssB D58A 돌연변이에서도 여전히 나타나기 때문에 RssB의 인산화와 관련이 적으며 RpoS 발현 양과도 독립적인 현상으로 볼 수 있다(Carabetta *et al.*, 2009). RssB 과발현에 의한 세균 성장 저하 현상은 RNA 대사에 핵심적인 기능을 하는 poly(A) polymerase I (PAP I) 활성화와 관련이 있다(Carabetta *et al.*, 2009, 2010). PAP I은 RNA의 3' 말단에 poly(A)를 형성하는 효소로서 궁극적으로

로 mRNA의 파괴를 촉진시키며 polyadenylation 역시 mRNA의 분해를 촉진시킨다(Blum *et al.*, 1999; Mohanty and Kushner, 1999). RssB는 PAP I의 세포 내 위치변화(세포막과 세포질)와 PAP-I degradosome 유지에 핵심적인 역할을 한다(Carabetta *et al.*, 2009, 2010). 이러한 발견은 반응 조절자로서 RssB의 기능이 RpoS 농도 조절에 국한되지 않을 가능성을 시사한다.

결론

세균의 RssB는 response regulator로서 다양한 유전자 조절을 하며 현재까지 RpoS 단백질의 분해와 관련된 연구가 가장 활발히 진행되었다. RpoS는 세균의 성장 과정 중에 발생하는 다양한 환경적 스트레스 저항성을 위해 반드시 필요한 것으로, 세균의 세포 내 RpoS 단백질의 합성과 분해는 무엇보다 중요하다고 할 수 있다. RpoS와 RpoS-의존성 유전자들은 정지기 뿐만 아니라 대수기의 수많은 스트레스 조건에서 발현이 증가된다. RssB는 RpoS를 ClpXP로 이동시켜 분해를 돕는데, 이러한 과정에서 RssB의 인산화는 필수적이며 이는 *in vivo* 상에서 ArcB 단백질이나 acetyl phosphate 등에 의해 일어난다. 이 외에 anti-adaptor 단백질 IraD/IraM/IraP는 adaptor 단백질인 RssB와 상호작용을 통해 RpoS의 분해를 조절할 수 있다. 인산결핍에 의한 IraP의 단백질 발현 증가는 RssB와 직접적으로 결합함으로써 RpoS와 복합체 형성을 억제시키고, RpoS 단백질의 증가를 야기 한다. 반면, H-NS는 *iraD*와 *iraM*의 발현을 억제함으로써 RssB와 RpoS의 상호작용을 증가시키며, 이에 따라 RpoS 안정성이 감소된다. 이 외에 RssB는 대장균의 polyadenylation 조절을 통한 mRNA 안정성과 스트레스에 대한 저항성과 관계가 있는 것으로 보인다. 결론적으로 RssB에 의한 RpoS 조절은 직접적으로 많은 RpoS-의존성 유전자들의 발현에 영향을 주기 때문에 세균의 성장과 함께 스트레스 저항성, 병독성 발현에도 중요한 역할을 하는 것으로 판단된다. 따라서 앞으로도 다양한 균주에서 RssB와 RpoS의 상호작용 메커니즘의 구체적인 분석이 필요할 것으로 예상된다.

적요

많은 세균들은 환경적 스트레스에 대항하기 위해 세균 생존에 유용한 특정 유전자들의 전사를 유도하는 대체시그마 인자 RpoS를 활용한다. 세포 내 RpoS 단백질의 농도는 주로 ClpXP 단백질 분해효소의 조절을 통해 결정된다. RpoS를 ClpXP로 전달하기 위해서는 adaptor 단백질 RssB가 반드시 필요하다. Two-component-type response regulator RssB는 RpoS와 지속적으로 상호작용을 하지만, 다양한 환경변화에 의해 RssB-RpoS 상호작용이 억제되어 세균에서 RpoS 양을 증가시킨다. 본 총설에서는 최근까지 연구된 RssB-RpoS 상호작용에 관여하는 RssB의 anti-adaptor 단백질 IraD, IraM, IraP 등의 조절인자들과 RssB의 N-terminal 수용체 도메인의 인산화에 대해 설명하고 요약하였다. 이러한 RssB의 정교한 활성을 통한 RpoS 분해조절 과정은 외부환경 스트레스로부터 보다 효율적으로 세균을 보호할 수 있다.

감사의 말

본 논문은 2008년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국 학술진흥재단의 지원을 받아 수행된 연구(KRF-2008-313-C00788)이며, 또한 2013년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음.

참고문헌

- Barth, M., Marschall, C., Muffler, A., Fischer, D., and Hengge-Aronis, R. 1995. Role for the histone-like protein H-NS in growth phase-dependent and osmotic regulation of sigma S and many sigma S-dependent genes in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **177**, 3455–3464.
- Battesti, A., Tsegaye, Y.M., Packer, D.G., Majdalani, N., and Gottesman, S. 2012. H-NS regulation of IraD and IraM antiadaptors for control of RpoS degradation. *J. Bacteriol.* **194**, 2470–2478.
- Bearson, S.M., Benjamin, W.H., Jr., Swords, W.E., and Foster, J.W. 1996. Acid shock induction of RpoS is mediated by the mouse virulence gene mviA of *Salmonella typhimurium*. *J. Bacteriol.* **178**, 2572–2579.
- Becker, G., Klauck, E., and Hengge-Aronis, R. 1999. Regulation of RpoS proteolysis in *Escherichia coli*: the response regulator RssB is a recognition factor that interacts with the turnover element in RpoS. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 6439–6444.
- Becker, G., Klauck, E., and Hengge-Aronis, R. 2000. The response regulator RssB, a recognition factor for sigmaS proteolysis in *Escherichia coli*, can act like an anti-sigmaS factor. *Mol. Microbiol.* **35**, 657–666.
- Blum, E., Carpousis, A.J., and Higgins, C.F. 1999. Polyadenylation promotes degradation of 3'-structured RNA by the *Escherichia coli* mRNA degradosome *in vitro*. *J. Biol. Chem.* **274**, 4009–4016.
- Bouche, S., Klauck, E., Fischer, D., Lucassen, M., Jung, K., and Hengge-Aronis, R. 1998. Regulation of RssB-dependent proteolysis in *Escherichia coli*: a role for acetyl phosphate in a response regulator-controlled process. *Mol. Microbiol.* **27**, 787–795.
- Bougdour, A., Cuning, C., Baptiste, P.J., Elliott, T., and Gottesman, S. 2008. Multiple pathways for regulation of sigmaS (RpoS) stability in *Escherichia coli* via the action of multiple anti-adaptors. *Mol. Microbiol.* **68**, 298–313.
- Bougdour, A., Wickner, S., and Gottesman, S. 2006. Modulating RssB activity: IraP, a novel regulator of sigma(S) stability in *Escherichia coli*. *Genes Dev.* **20**, 884–897.
- Carabetta, V.J., Mohanty, B.K., Kushner, S.R., and Silhavy, T.J. 2009. The response regulator SprE (RssB) modulates polyadenylation and mRNA stability in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **191**, 6812–6821.
- Carabetta, V.J., Silhavy, T.J., and Cristea, I.M. 2010. The response regulator SprE (RssB) is required for maintaining poly(A) polymerase I-degradosome association during stationary phase. *J. Bacteriol.* **192**, 3713–3721.
- Cheng, Y. and Sun, B. 2009. Polyphosphate kinase affects oxidative stress response by modulating cAMP receptor protein and rpoS expression in *Salmonella typhimurium*. *J. Microbiol. Biotechnol.* **19**, 1527–1535.
- Dong, T., Kirchhof, M.G., and Schellhorn, H.E. 2008. RpoS regulation of gene expression during exponential growth of *Escherichia coli* K12. *Mol. Genet. Genomics* **279**, 267–277.
- Eguchi, Y., Ishii, E., Hata, K., and Utsumi, R. 2011. Regulation of acid resistance by connectors of two-component signal transduction systems in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **193**, 1222–1228.
- Gottesman, S. 2004. The small RNA regulators of *Escherichia coli*: roles and mechanisms. *Annu. Rev. Microbiol.* **58**, 303–328.
- Gruber, T.M. and Gross, C.A. 2003. Multiple sigma subunits and the partitioning of bacterial transcription space. *Annu. Rev. Microbiol.* **57**, 441–466.
- Heithoff, D.M., Conner, C.P., Hentschel, U., Govantes, F., Hanna, P.C., and Mahan, M.J. 1999. Coordinate intracellular expression of *Salmonella* genes induced during infection. *J. Bacteriol.* **181**, 799–807.
- Hengge, R. 2009. Proteolysis of sigmaS (RpoS) and the general stress response in *Escherichia coli*. *Res. Microbiol.* **160**, 667–676.
- Hengge-Aronis, R. 1999. Interplay of global regulators and cell physiology in the general stress response of *Escherichia coli*. *Curr. Opin. Microbiol.* **2**, 148–152.
- Hengge-Aronis, R. 2002. Signal transduction and regulatory mechanisms involved in control of the sigma(S) (RpoS) subunit of RNA polymerase. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **66**, 373–395, table of contents.
- Ishihama, A. 1997. Adaptation of gene expression in stationary phase bacteria. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **7**, 582–588.
- Jenal, U. and Hengge-Aronis, R. 2003. Regulation by proteolysis in bacterial cells. *Curr. Opin. Microbiol.* **6**, 163–172.
- Klauck, E., Lingnau, M., and Hengge-Aronis, R. 2001. Role of the response regulator RssB in sigma recognition and initiation of sigma proteolysis in *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* **40**, 1381–1390.
- Lange, R. and Hengge-Aronis, R. 1994. The cellular concentration of the sigma S subunit of RNA polymerase in *Escherichia coli* is controlled at the levels of transcription, translation, and protein stability. *Genes Dev.* **8**, 1600–1612.
- Li, Y., Yamazaki, A., Zou, L., Biddle, E., Zeng, Q., Wang, Y., Lin, H., Wang, Q., and Yang, C.H. 2010. ClpXP protease regulates the type III secretion system of *Dickeya dadantii* 3937 and is essential for the bacterial virulence. *Mol. Plant Microbe Interact.* **23**, 871–878.
- Lindahl, T., Sedgwick, B., Sekiguchi, M., and Nakabeppu, Y. 1988. Regulation and expression of the adaptive response to alkylating agents. *Annu. Rev. Biochem.* **57**, 133–157.
- Loewen, P.C. and Hengge-Aronis, R. 1994. The role of the sigma factor sigma S (KatF) in bacterial global regulation. *Annu. Rev. Microbiol.* **48**, 53–80.
- Merrikh, H., Ferrazzoli, A.E., Bougdour, A., Olivier-Mason, A., and Lovett, S.T. 2009. A DNA damage response in *Escherichia coli* involving the alternative sigma factor, RpoS. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 611–616.
- Mika, F. and Hengge, R. 2005. A two-component phosphotransfer network involving ArcB, ArcA, and RssB coordinates synthesis and proteolysis of sigmaS (RpoS) in *E. coli*. *Genes Dev.* **19**, 2770–2781.
- Mitrophanov, A.Y. and Groisman, E.A. 2008. Signal integration in bacterial two-component regulatory systems. *Genes Dev.* **22**, 2601–2611.
- Mohanty, B.K. and Kushner, S.R. 1999. Analysis of the function of *Escherichia coli* poly(A) polymerase I in RNA metabolism. *Mol. Microbiol.* **34**, 1094–1108.
- Moreno, M., Audia, J.P., Bearson, S.M., Webb, C., and Foster, J.W. 2000. Regulation of sigma S degradation in *Salmonella enterica* var *typhimurium*: *in vivo* interactions between sigma S, the response

- regulator MviA(RssB) and ClpX. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **2**, 245–254.
- Muffler, A., Barth, M., Marschall, C., and Hengge-Aronis, R.** 1997. Heat shock regulation of sigmaS turnover: a role for DnaK and relationship between stress responses mediated by sigmaS and sigma32 in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **179**, 445–452.
- Muffler, A., Fischer, D., Altuvia, S., Storz, G., and Hengge-Aronis, R.** 1996a. The response regulator RssB controls stability of the sigma(S) subunit of RNA polymerase in *Escherichia coli*. *EMBO J.* **15**, 1333–1339.
- Muffler, A., Traulsen, D.D., Lange, R., and Hengge-Aronis, R.** 1996b. Posttranscriptional osmotic regulation of the sigma(s) subunit of RNA polymerase in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **178**, 1607–1613.
- Palonen, E., Lindstrom, M., Karttunen, R., Somervuo, P., and Korkeala, H.** 2011. Expression of signal transduction system encoding genes of *Yersinia pseudotuberculosis* IP32953 at 28 degrees C and 3 degrees C. *PLoS One* **6**, e25063.
- Peterson, C.N., Levchenko, I., Rabinowitz, J.D., Baker, T.A., and Silhavy, T.J.** 2012. RpoS proteolysis is controlled directly by ATP levels in *Escherichia coli*. *Genes Dev.* **26**, 548–553.
- Pratt, L.A. and Silhavy, T.J.** 1996. The response regulator SprE controls the stability of RpoS. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 2488–2492.
- Sledjeski, D.D., Gupta, A., and Gottesman, S.** 1996. The small RNA, DsrA, is essential for the low temperature expression of RpoS during exponential growth in *Escherichia coli*. *EMBO J.* **15**, 3993–4000.
- Studemann, A., Noirclerc-Savoye, M., Klauck, E., Becker, G., Schneider, D., and Hengge, R.** 2003. Sequential recognition of two distinct sites in sigma(S) by the proteolytic targeting factor RssB and ClpX. *EMBO J.* **22**, 4111–4120.
- Tu, X., Latifi, T., Bougdour, A., Gottesman, S., and Groisman, E.A.** 2006. The PhoP/PhoQ two-component system stabilizes the alternative sigma factor RpoS in *Salmonella enterica*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 13503–13508.
- Weber, H., Polen, T., Heuveling, J., Wendisch, V.F., and Hengge, R.** 2005. Genome-wide analysis of the general stress response network in *Escherichia coli*: sigmaS-dependent genes, promoters, and sigma factor selectivity. *J. Bacteriol.* **187**, 1591–1603.
- Williams, R.M., Rimsky, S., and Buc, H.** 1996. Probing the structure, function, and interactions of the *Escherichia coli* H-NS and StpA proteins by using dominant negative derivatives. *J. Bacteriol.* **178**, 4335–4343.
- Yamashino, T., Ueguchi, C., and Mizuno, T.** 1995. Quantitative control of the stationary phase-specific sigma factor, sigma S, in *Escherichia coli*: involvement of the nucleoid protein H-NS. *EMBO J.* **14**, 594–602.
- Zhang, A., Rimsky, S., Reaban, M.E., Buc, H., and Belfort, M.** 1996. *Escherichia coli* protein analogs StpA and H-NS: regulatory loops, similar and disparate effects on nucleic acid dynamics. *EMBO J.* **15**, 1340–1349.
- Zheng, M., Wang, X., Templeton, L.J., Smulski, D.R., LaRossa, R.A., and Storz, G.** 2001. DNA microarray-mediated transcriptional profiling of the *Escherichia coli* response to hydrogen peroxide. *J. Bacteriol.* **183**, 4562–4570.
- Zhou, Y. and Gottesman, S.** 2006. Modes of regulation of RpoS by H-NS. *J. Bacteriol.* **188**, 7022–7025.
- Zhou, Y., Gottesman, S., Hoskins, J.R., Maurizi, M.R., and Wickner, S.** 2001. The RssB response regulator directly targets sigma(S) for degradation by ClpXP. *Genes Dev.* **15**, 627–637.