

Transcriptional Regulation of Genes by Enhancer RNAs

Yea Woon Kim and AeRi Kim*

Department of Molecular Biology, College of Natural Sciences, Pusan National University, Busan 46241, Korea

Received June 30, 2015 / Revised August 31, 2015 / Accepted August 31, 2015

Genes in multicellular organisms are transcribed in development, differentiation, or tissue-specific manners. The transcription of genes is activated by enhancers, which are transcription regulatory elements located at long distances from the genes. Recent studies have reported that noncoding RNAs are transcribed from active enhancers by RNA polymerase II (RNA Pol II); these are called enhancer RNAs (eRNAs). eRNAs are transcribed bi-directionally from the enhancer core, and are capped on the 5' end but not spliced or polyadenylated on the 3' end. The transcription of eRNAs requires the binding of transcription activators on the enhancer and associates positively with the transcription of the target gene. The transcriptional inhibition of eRNAs or the removal of eRNA transcripts results in the transcriptional repression of the coding gene. The transcriptional procedure of eRNAs causes enhancer-specific histone modifications, such as histone H3K4me1/2. eRNA transcripts directly interact with Mediator and Rad21, a cohesin subunit, generating a chromatin loop structure between the enhancer and the promoter of the target gene. The recruitment of RNA Pol II into the promoter and its elongation through the coding region are facilitated by eRNAs. Here, we will review the features of eRNAs, and discuss the mechanism of eRNA transcription and the roles of eRNAs in the transcriptional activation of target genes.

Key words : Enhancer, eRNAs, gene transcription

서 론

다세포 생물의 유전자들은 발생 및 분화, 그리고 조직 특이적으로 발현되며, 이러한 발현은 많은 경우 인핸서(enhancer)라고 불리는 전사 조절 요소(transcriptional regulatory elements)에 의해 이루어진다. 인핸서는 표적 유전자의 프로모터(promoter)로부터 수 kb에서 수십 kb정도 떨어진 곳에 위치하고 있으며, 다양한 조직 특이적 전사 활성자들(transcriptional activators)의 결합 부위(binding motif)를 포함하고 있다[2, 24]. 활성화된 인핸서의 DNA는 DNase I의 공격에 의해 쉽게 절단되며(hypersensitivity), 전사 활성자들 뿐만 아니라 CBP/p300 같은 보조활성자(coactivators)와 Mediator, cohesin 같은 크로마틴 고리(chromatin looping) 매개 단백질들이 활성화된 인핸서에 결합되어 있다. 또한 히스톤(histone) H3는 4번 라이신(lysine)에서 1-메틸화(monomethylation)가 되어 있으며, 27번 라이신은 아세틸화(acetylation)가 일어나 있다 [6, 24, 25].

최근 유전체 전체에 대한 염기 서열 분석 기술(genome-

wide sequencing)을 이용한 연구들은 Chromatin Immunoprecipitation (ChIP) 및 reverse transcription 기법과 결합하여 새로운 생물학적 현상 및 원리들을 밝혀내고 있다. 이미 알려진 인핸서 및 인핸서로 추정되는 부분에 대한 대규모 분석은 많은 인핸서 부분에 RNA Polymerase II (RNA Pol II)가 결합하고 있으며, 이 부분에서 noncoding RNA (ncRNA)가 전사된다는 사실을 밝혀냈다[3, 14, 28]. 인핸서 부분의 ncRNA 합성은 이미 1990년대에 베타-글로빈 좌위(β -globin locus)에서 보고되었으나[1, 27], 최근 유전체 수준의 분석과 연구 기술의 발달로 생물학계의 주목을 새롭게 받고 있다. 현재 인핸서 지역에서 전사되는 ncRNA는 인핸서 RNA (enhancer RNA, eRNA)라고 불리고 있으며, 이는 인핸서의 활성을 나타내는 또 하나의 지표가 되고 있다[30]. 따라서 본 총설에서 인핸서 유래 RNA, 즉 eRNA의 특징에 대해 살펴보고, 지금까지 연구 보고된 eRNA의 합성 기작 및 표적 유전자의 전사 조절을 위한 eRNA의 역할을 정리해보고자 한다.

eRNA란?

사람 게놈에서 전사가 일어나는 부분은 약 80% 정도이며, 이 중 많은 부분은 단백질을 암호화하지 않는 비암호화 지역(noncoding region)이다[12]. 이 지역에서 전사되는 ncRNA는 small nuclear RNA, micro RNA, tRNA를 포함하는 small ncRNA, 그리고 long noncoding RNA (lncRNA)로 분류되며 [4], 최근 이들과 다른 특징을 가지는 eRNA가 새롭게 추가되

*Corresponding author

Tel : +82-51-510-3683, Fax : +82-51-513-9258

E-mail : kimaeri@pusan.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

었다. eRNA는 인핸서 특이적 히스톤 변형인 H3K4 1-메틸화
와 H3K27 아세틸화가 일어나 있는 지역에서 합성되며[4, 14],
이 지역에는 RNA Pol II를 비롯하여 전사 활성화자, 그리고
CBP/p300, Mediator 같은 보조활성자들이 함께 결합하고 있
다[5, 14, 22] (Fig. 1). 지금까지 eRNA의 생성은 사람과 생쥐의
면역세포[3, 10], 신경세포[14], 암세포[5, 28] 등 다양한 종류의
세포에서 보고되었다.

eRNA가 주목을 받는 이유는 eRNA의 전사 수준이 표적
유전자의 전사 수준과 비례하기 때문이다. 생쥐 신경세포에서
막의 탈분극(membrane depolarization)을 통한 자극은 유전
자 발현의 변화를 가져오는데, 이때 eRNA의 전사 수준이 근
처 유전자의 mRNA 전사 수준과 비례하게 변화된다[14]. 면역

세포에서도 염증 반응을 유도하면 면역 관련 유전자들의 전사
가 eRNA의 전사와 함께 증가한다[8, 10]. 또한 근육 세포의
분화 과정에서 eRNA의 전사를 동반하는 유전자들은 그렇지
않은 유전자들보다 더 큰 전사 수준의 증가를 보여주며, 이는
eRNA를 통한 인핸서 활성을 의미한다[23].

eRNA 생성에 대한 특징을 살펴보면 우선 lncRNA나
mRNA와 비교하여 100배 미만으로 전사 수준이 낮고[3], 인핸
서 중심으로부터 양쪽 방향(bidirectional)으로 전사가 일어난
다[4, 14]. 생성된 eRNA의 길이는 2 kb 정도로 짧으며[5, 7,
14], 초기 RNA 전사물(primary RNA transcript)의 5' 끝부분
에서 capping 과정이 일어나지만[4, 18], splicing과 3' poly-
adenylation은 일어나지 않는다[3, 4, 14](Fig. 1). 그러나, 간혹
polyadenylation이 되기도 하며[3, 7, 23] 한쪽 방향(unidirec-
tional)으로 전사되는 eRNA가 발견되기도 한다[5, 10]. 그리고
eRNA에 의한 인핸서 활성은 많은 경우 antisense strand보다
표적 유전자와 같은 가닥인 sense strand에서 높게 일어난다
[18, 20]. 또한 이들은 세포질로 이동하지 않고, 핵 내에 존재하
는데[3, 4, 23] 이는 표적 유전자의 전사 과정에 직접 작용하기
위한 것으로 보인다.

eRNA의 전사

화학 물질을 이용한 세포 자극은 인핸서 지역에서 특정 전
사 활성화자와 RNA Pol II의 결합을 증가시키고, 그 중 대부분의
지역에서 eRNA가 전사된다(Fig. 1). 이는 전사 활성화자들이
eRNA의 전사에 기여하기 때문인 것으로 생각된다. 전립선암
세포에서 개척인자(pioneer factors) FoxA1에 의해 androgen
receptor (AR)가 결합하는 인핸서 지역의 경우, eRNA의 전사
는 FoxA1과 AR의 결합에 의해 일어나며, FoxA1의 발현을 억
제시키면 eRNA의 전사가 감소한다[28]. 중앙 억제자로 잘 알
려진 p53도 p53이 결합하는 인핸서 지역에서 eRNA의 전사를
조절한다. 즉 p53의 발현 증가는 eRNA의 전사를 증가시키며,
반대로 p53의 발현 억제는 eRNA의 전사를 감소시킨다[22].
또한 Heme oxygenase I 유전자의 인핸서에서 일어나는
eRNA 합성도 이 부분에 결합하는 전사 활성화자 NRF2를 필요
로 한다[21]. 이처럼 eRNA의 전사는 인핸서에 결합하는 특정
전사 활성화자들에 의해 일어나고, 또 이들을 필요로 하는 것으
로 보인다. 한편 eRNA의 전사는 전사 억제자나 lncRNA에
의해서도 조절된다. 생쥐 면역세포의 전사 억제자인 Rev-Erb
는 인핸서 부분에 결합하여 eRNA의 전사를 억제한다. 따라서
Rev-Erb의 과발현은 이들이 결합하는 부위에서 eRNA 전사의
감소를 야기하며, 반대로 Rev-Erb의 발현을 억제하면 eRNA
의 전사와 함께 표적 유전자의 mRNA 전사도 증가한다[18].
또한 유방암 세포에서 p53 전사 활성화자에 의해 전사되는
eRNA들은 lncRNA인 LED를 필요로 한다[16].

그렇다면 eRNA의 전사는 단순히 인핸서에 전사 활성화자와

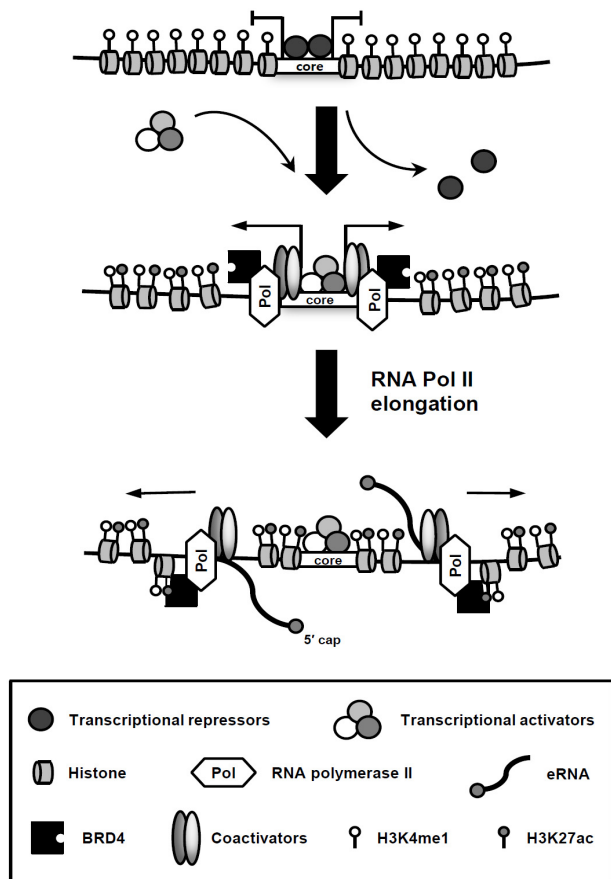


Fig. 1. The procedure of transcription in enhancer. Poised enhancer is marked by H3K4me1 and is bound by transcriptional repressors. The enhancer is activated by the association of transcriptional activators. Coactivators and transcription initiation complexes including RNA polymerase II (Pol II) are recruited into the enhancer. Enhancer RNAs (eRNAs) are transcribed bi-directionally from the active enhancer marked by H3K27ac. eRNA transcripts are 5' capped and non-polyadenylated. The elongation of RNA Pol II through enhancer is facilitated by BRD4.

RNA Pol II의 결합만으로 이루어질까? 생쥐 신경세포에서 Arc 유전자를 프로모터와 함께 제거하면 Arc 유전자의 인핸서에서 전사 활성화 serum response factor와 RNA Pol II의 결합은 유지되지만, eRNA의 전사는 감소한다[14]. 이는 eRNA의 전사 과정이 표적 유전자 특히, 프로모터를 필요로 하고, 나아가 인핸서-프로모터 간의 상호 작용이 eRNA 전사에 중요하다는 것을 보여준다. 또한 eRNA의 합성은 유전자 전사와 마찬가지로 BET (Bromodomain and extraterminal domain) 단백질인 BRD4를 필요로 한다. BRD4는 아세틸화된 히스톤을 인식하여 RNA Pol II의 신장(elongation)을 가능하게 하는 단백질로서, JQ1과 같은 BET 억제제를 처리하면 eRNA의 전사는 감소한다[11].

eRNA의 인핸서 활성화

eRNA는 표적 유전자의 전사가 활성화될 때 합성이 시작되거나 또는 합성되는 양이 증가한다. 이는 인핸서에서 일어나는 eRNA의 합성이 유전자 전사에 기여함을 의미하지만, RNA Pol II에 의한 eRNA 합성 과정이 인핸서를 구조적으로 활성화시켜 표적 유전자의 전사에 기여하는지, 아니면 합성된 eRNA 자체가 표적 유전자의 전사를 위해 특별한 기능을 수행하는지 명확하지 않다. 우선 eRNA의 전사는 표적 유전자의 전사보다 먼저 일어난다(Fig. 2). 표적 유전자의 전사를 유도한 후, 시간대 별로 eRNA와 mRNA의 양을 측정한 연구들은 eRNA의 전사가 표적 유전자의 전사를 선행함을 보여준다[3, 15, 26]. 이러한 결과들은 인핸서의 크로마틴 구조 활성화가 프로모터와 표적 유전자의 크로마틴 구조 활성화 보다 먼저 일어나는 것과 같은 맥락으로 보여지며[13], 히스톤 아세틸화와 메틸화를 담당하는 효소들이 신장 중인 RNA Pol II와 결합하고 있다는 보고들은 eRNA가 인핸서 부분의 히스톤 변형 과정에서 부산물로 만들어졌을 가능성을 제시한다[19, 29]. 또한 flavopiridol과 같은 인산화 효소(cyclin-dependent kinase) 억제제를 이용하여 RNA Pol II의 신장을 억제하면 세포의 신호 전달 자극에 의해 새롭게 형성되는 인핸서 부분에서 H3K4-1/2 메틸화가 제대로 일어나지 못한다. 이는 인핸서에서 일어나는 전사 과정이 H3K4-1/2 메틸화 과정에 기여함을 의미한다[10].

한편, 생성된 eRNA를 제거한 후, 그 영향을 분석한 연구들은 표적 유전자의 전사를 위한 eRNA 자체의 역할을 제시하고 있다. siRNAs (short interfering RNAs) 또는 LANs (locked nucleic acid antisense oligonucleotides) 를 이용하여 특정 인핸서에서 생성된 eRNA를 제거하면 표적 유전자의 mRNA 수준이 감소한다[18, 20, 22]. 이는 인핸서의 전사 과정이 유지되는 상태이므로 표적 유전자의 전사를 일으키는 기작으로 인핸서의 전사 과정 보다 eRNA 전사물 자체의 역할을 나타낸다. 또한 독립된 벡터로부터 과발현 된 eRNA는 luciferase 활성을

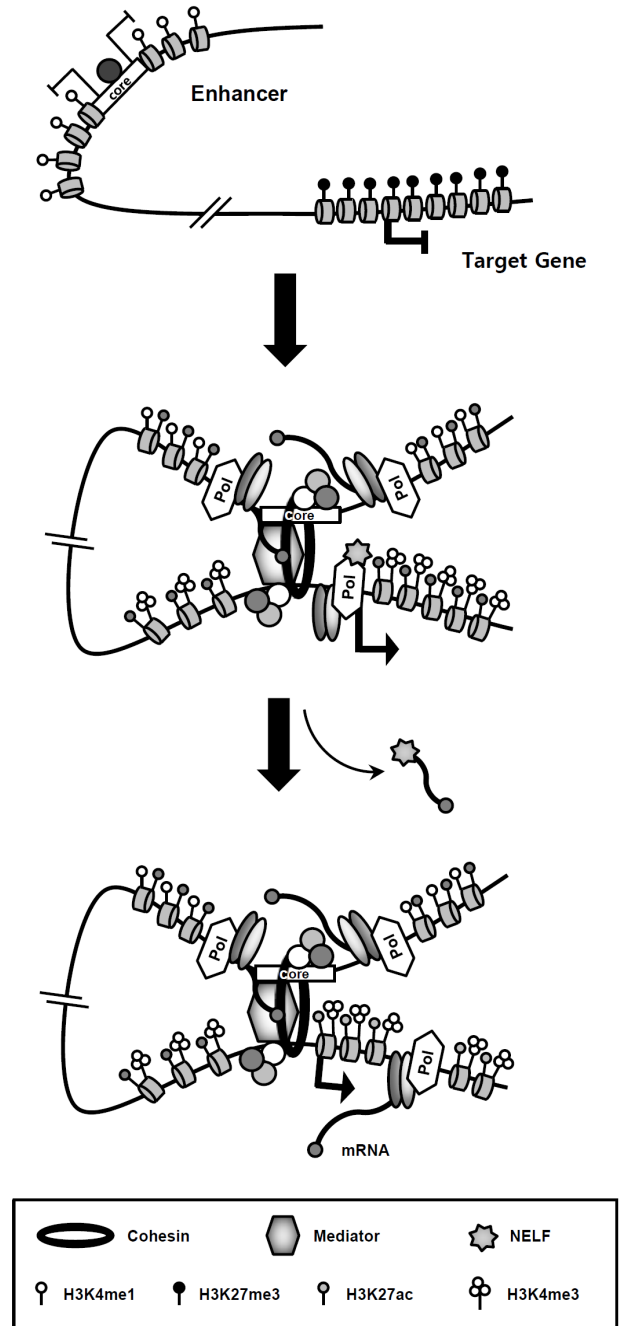


Fig. 2. The roles of eRNAs in the transcription of genes. eRNAs are not transcribed before transcriptional activation of target gene. Transcribed sense strand eRNAs directly interact with Rad21 and Mediators, generating chromatin loop between the enhancer and promoter of target gene. eRNAs facilitate the occupancy of RNA Pol II at the promoter of target gene and promote the elongation of RNA Pol II by releasing NELF from paused RNA Pol II.

이용한 분석에서 유전자 프로모터의 전사 활성을 증가시킨다 [7]. eRNA 자체에 의한 전사 활성화는 tethering assay를 이용한 연구에서도 보여진다. Tethering assay는 DNA 염기서열을 인

식하는 전사 활성화자 GAL4에 RNA 결합 도메인(binding domain)을 융합시키고, 이를 인식할 수 있는 융합(chimaeric) eRNA를 합성하여 eRNA 전사물이 특정 부위에 위치하도록 하는 기법이다. 이 기법을 통해서 forkhead box protein C1 유전자의 인핸서와 PAPA 유전자의 인핸서로부터 생성된 RNA가 표적 유전자의 전사를 활성화시키는 인핸서 고유의 기능을 수행하기 위해 직접 작용한다는 사실이 밝혀졌다[20, 22]. 또한 이런 인핸서 활성화는 주로 antisense strand eRNA보다 sense strand eRNA에서 나타난다[7].

eRNA의 역할

인핸서들 중에서 표적 유전자의 프로모터와 크로마틴 고리 구조를 형성하는 것들은 높은 eRNA 전사 수준을 보인다[5]. 이는 eRNA가 유전자 전사를 위해 인핸서-프로모터 크로마틴 고리 형성에 관여할 수 있음을 제시한다. 실제로 chromosome conformation capture (3C) 기법을 이용한 크로마틴 고리 구조 분석은 사람 전립선암 세포에서 KLK2 유전자와 인핸서 사이의 고정 빈도(cross-linking frequency)가 siRNA를 이용한 eRNA 제거에 의해 감소하는 것을 보여준다[7]. 또한 사람 유방암 세포의 NR1P1 유전자 좌위와 GREB1 유전자 좌위에서 형성되는 인핸서-프로모터 고리 구조도 eRNA 제거에 의해 파괴된다[20]. 더불어 RNA immunoprecipitation (RIP) 기법을 통한 분석은 eRNA가 크로마틴 고리 형성에 관여하는 Rad21 (cohesin의 subunit) 및 Mediator 단백질과 직접 결합하고 있다는 것을 보여준다[7, 17, 20]. 이러한 연구들은 eRNA가 크로마틴 고리 형성 매개 단백질과 직접 결합함으로써 고리 형성에 기여함을 보여주며, 그 결과 표적 유전자의 전사가 증가되는 것으로 생각된다(Fig. 2). 그러나 eRNA의 합성 억제나 제거가 크로마틴 고리 구조에 영향을 주지 않는다는 상반된 보고들도 있다[5, 26].

eRNA는 표적 유전자의 프로모터에 RNA Pol II를 모집하고 신장을 가능하게 하는데 있어서 그 역할을 수행하는 것으로 보인다(Fig. 2). RNA Pol II 결합 억제제인 actinomycinD를 이용한 실험은 표적 유전자의 전사 시작 부위에서 RNA Pol II 결합과 히스톤 H3K9 아세틸화가 현저히 감소하는 것을 보여주며[3], RNA Pol II 신장 억제제인 DRB (5,6-dichlorobenzimidazole riboside)를 이용한 실험도 베타-글로빈 좌위의 locus control region HS2에서 eRNA의 전사 억제에 의해 표적 유전자인 β -major 글로빈 유전자의 프로모터에서 RNA Pol II의 결합이 감소하는 것을 보여준다[9]. 또한 siRNA를 이용하여 eRNA를 제거한 경우에도 인핸서 부분의 RNA Pol II 결합은 유지되지만, 표적 유전자의 프로모터에서 RNA Pol II의 결합은 크게 감소한다[7, 21]. 근육세포에서 siRNA 기법으로 Myo D와 Myo G 유전자의 전사를 위한 eRNA를 각각 제거하면 프로모터에서 RNA Pol II 결합이 감소하며, 이는 DNase

I에 대한 민감성 감소가 의미하듯이 뉴클레오솜 리모델링이 일어나지 않아서 전사 활성화자 및 RNA Pol II의 결합이 불가능하기 때문으로 보인다[7, 23]. 최근 Arc 유전자 좌위에 대한 연구는 eRNA가 프로모터에 자리잡고 있는 negative elongation factor (NELF)와 결합하여 이들을 제거함으로써 프로모터로부터 RNA Pol II의 신장을 촉진함을 보여준다[26].

결론

인핸서에서 전사되는 eRNA는 이들만의 독특한 특징을 갖는 새로운 종류의 ncRNA로서, 표적 유전자의 전사 수준과 비례하게 합성된다. 특히 eRNA 전사물은 인핸서 활성화와 매우 밀접하게 연관되어 있으며, 따라서 인핸서의 활성을 나타내는 새로운 지표가 되었다. 이들은 인핸서 지역에서 전사 활성화자와 RNA Pol II의 결합에 의해 전사되며, 인핸서-프로모터 사이의 크로마틴 고리 구조 형성을 촉진시키고, 표적 유전자의 프로모터 부분에서 히스톤 변형 및 DNase I 민감도 증가 등 크로마틴 구조를 변화시킨다. 이를 통해 전사에 필요한 전사 활성화자 및 RNA Pol II의 결합이 유도되고 전사가 개시되며, 또한 RNA Pol II의 신장이 일어난다.

그러나 eRNA의 생성 기작에 대해 명확하지 않은 부분이 많으며, 이들이 관여하는 유전자 전사 조절 기작에 대한 의문도 많다. 먼저 인핸서 활성화에 있어서 중요한 히스톤 변형 및 히스톤 변형체들(histone variants)과 eRNA의 관계 등이 밝혀져야 할 것이다. 특히 표적 유전자의 히스톤 변형과 인핸서-프로모터 사이의 크로마틴 고리 구조 형성에 있어서 eRNA의 역할에 대한 상반된 보고들은 추가적인 연구를 통해 그 이유를 밝혀야 할 것이다. 이 모든 부분에 대해 좀 더 구체적이고 명확한 설명이 이루어진다면 eRNA는 중요한 유전자 전사 조절 요소로 자리 잡을 것이고, 유전자 전사 조절 기작을 설명해 줄 것이다. 또한 발생, 분화, 증식 등의 세포 조절 기술 개발에 응용될 수 있을 것이며, 특정 유전자의 전사 조절 실패에 의해 발생하는 질병 치료에도 활용될 수 있을 것이다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

References

1. Ashe, H. L., Monks, J., Wijgerde, M., Fraser, P. and Proudfoot, N. J. 1997. Intergenic transcription and transinduction of the human β -globin locus. *Genes Dev.* **11**, 2494-2509.
2. Bulger, M. and Groudine, M. 2011. Functional and mechanistic diversity of distal transcription enhancers. *Cell* **144**, 327-339.
3. De Santa, F., Barozzi, I., Mietton, F., Ghisletti, S., Polletti,

- S., Tusi, B. K., Muller, H., Ragoussis, J., Wei, C. L. and Natoli, G. 2010. A large fraction of extragenic RNA pol II transcription sites overlap enhancers. *PLoS Biol.* **8**, e1000384.
4. Djebali, S., Davis, C. A., Merkel, A., Dobin, A., Lassmann, T., Mortazavi, A., Tanzer, A., Lagarde, J., Lin, W., Schlesinger, F. and et. al. 2012. Landscape of transcription in human cells. *Nature* **489**, 101-108.
 5. Hah, N., Murakami, S., Nagari, A., Danko, C. G. and Kraus, W. L. 2013. Enhancer transcripts mark active estrogen receptor binding sites. *Genome Res.* **23**, 1210-1223.
 6. Heintzman, N. D., Stuart, R. K., Hon, G., Fu, Y., Ching, C. W., Hawkins, R. D., Barrera, L. O., Van Calcar, S., Qu, C., Ching, K. A., Wang, W., Weng, Z., Green, R. D., Crawford, G. E. and Ren, B. 2007. Distinct and predictive chromatin signatures of transcriptional promoters and enhancers in the human genome. *Nat. Genet.* **39**, 311-318.
 7. Hsieh, C. L., Fei, T., Chen, Y., Li, T., Gao, Y., Wang, X., Sun, T., Sweeney, C. J., Lee, G. S., Chen, S., Balk, S. P., Liu, X. S., Brown, M. and Kantoff, P. W. 2014. Enhancer RNAs participate in androgen receptor-driven looping that selectively enhances gene activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111**, 7319-7324.
 8. Iltott, N. E., Heward, J. A., Roux, B., Tsitsiou, E., Fenwick, P. S., Lenzi, L., Goodhead, I., Hertz-Fowler, C., Heger, A., Hall, N., Donnelly, L. E., Sims, D. and Lindsay, M. A. 2014. Long non-coding RNAs and enhancer RNAs regulate the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human monocytes. *Nat. Commun.* **5**, 3979.
 9. Johnson, K. D., Grass, J. A., Park, C., Im, H., Choi, K. and Bresnick, E. H. 2003. Highly restricted localization of RNA polymerase II within a locus control region of a tissue-specific chromatin domain. *Mol. Cell. Biol.* **23**, 6484-6493.
 10. Kaikkonen, M. U., Spann, N. J., Heinz, S., Romanoski, C. E., Allison, K. A., Stender, J. D., Chun, H. B., Tough, D. F., Prinjha, R. K., Benner, C. and Glass, C. K. 2013. Remodeling of the enhancer landscape during macrophage activation is coupled to enhancer transcription. *Mol. Cell* **51**, 310-325.
 11. Kanno, T., Kanno, Y., LeRoy, G., Campos, E., Sun, H. W., Brooks, S. R., Vahedi, G., Heightman, T. D., Garcia, B. A., Reinberg, D., Siebenlist, U., O'Shea, J. J. and Ozato, K. 2014. BRD4 assists elongation of both coding and enhancer RNAs by interacting with acetylated histones. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **21**, 1047-1057.
 12. Kapranov, P., Willingham, A. T. and Gingeras, T. R. 2007. Genome-wide transcription and the implications for genomic organization. *Nat. Rev. Genet.* **8**, 413-423.
 13. Kim, K. and Kim, A. 2010. Sequential changes in chromatin structure during transcriptional activation in the β -globin LCR and its target gene. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **42**, 1517-1524.
 14. Kim, T. K., Hemberg, M., Gray, J. M., Costa, A. M., Bear, D. M., Wu, J., Harmin, D. A., Laptewicz, M., Barbara-Haley, K., Kuersten, S., Markenscoff-Papadimitriou, E., Kuhl, D., Bito, H., Worley, P. F., Kreiman, G. and Greenberg, M. E. 2010. Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers. *Nature* **465**, 182-187.
 15. Kim, Y. W., Lee, S., Yun, J. and Kim, A. 2015. Chromatin looping and eRNA transcription precede the transcriptional activation of gene in the β -globin locus. *Biosci. Rep.* **35**, e00179.
 16. Léveillé, N., Melo, C. A., Rooijers, K., Diaz-Lagares, A., Melo, S. A., Korkmaz, G., Lopes, R., Akbari Moqadam, F., Maia, A. R., Wijchers, P. J., Geeven, G., den Boer, M. L., Kalluri, R., de Laat, W., Esteller, M. and Agami, R. 2015. Genome-wide profiling of p53-regulated enhancer RNAs uncovers a subset of enhancers controlled by a lncRNA. *Nat. Commun.* **6**, 6520.
 17. Lai, F., Orom, U. A., Cesaroni, M., Beringer, M., Taatjes, D. J., Blobel, G. A. and Shiekhattar, R. 2013. Activating RNAs associate with Mediator to enhance chromatin architecture and transcription. *Nature* **494**, 497-501.
 18. Lam, M. T., Cho, H., Lesch, H. P., Gosselin, D., Heinz, S., Tanaka-Oishi, Y., Benner, C., Kaikkonen, M. U., Kim, A. S., Kosaka, M., Lee, C. Y., Watt, A., Grossman, T. R., Rosenfeld, M. G., Evans, R. M. and Glass, C. K. 2013. Rev-Erbs repress macrophage gene expression by inhibiting enhancer-directed transcription. *Nature* **498**, 511-515.
 19. Li, J., Moazed, D. and Gygi, S. P. 2002. Association of the histone methyltransferase Set2 with RNA polymerase II plays a role in transcription elongation. *J. Biol. Chem.* **277**, 49383-49388.
 20. Li, W., Notani, D., Ma, Q., Tanasa, B., Nunez, E., Chen, A. Y., Merkurjev, D., Zhang, J., Ohgi, K., Song, X., Oh, S., Kim, H. S., Glass, C. K. and Rosenfeld, M. G. 2013. Functional roles of enhancer RNAs for oestrogen-dependent transcriptional activation. *Nature* **498**, 516-520.
 21. Maruyama, A., Mimura, J. and Itoh, K. 2014. Non-coding RNA derived from the region adjacent to the human HO-1 E2 enhancer selectively regulates HO-1 gene induction by modulating Pol II binding. *Nucleic Acids Res.* **42**, 13599-13614.
 22. Melo, C. A., Drost, J., Wijchers, P. J., van de Werken, H., de Wit, E., Oude Vrielink, J. A., Elkon, R., Melo, S. A., Léveillé, N., Kalluri, R., de Laat, W. and Agami, R. 2013. eRNAs are required for p53-dependent enhancer activity and gene transcription. *Mol. Cell* **49**, 524-535.
 23. Mousavi, K., Zare, H., Dell'orso, S., Grontved, L., Gutierrez-Cruz, G., Derfoul, A., Hager, G. L. and Sartorelli, V. 2013. eRNAs promote transcription by establishing chromatin accessibility at defined genomic loci. *Mol. Cell* **51**, 606-617.
 24. Ong, C. T. and Corces, V. G. 2011. Enhancer function: new insights into the regulation of tissue-specific gene expression. *Nat. Rev. Genet.* **12**, 283-293.
 25. Plank, J. L. and Dean, A. 2014. Enhancer function: mechanistic and genome-wide insights come together. *Mol. Cell* **55**, 5-14.
 26. Schaukowitch, K., Joo, J. Y., Liu, X., Watts, J. K., Martinez, C. and Kim, T. K. 2014. Enhancer RNA facilitates NELF release from immediate early genes. *Mol. Cell* **56**, 29-42.
 27. Tuan, D., Kong, S. and Hu, K. 1992. Transcription of the hypersensitive site HS2 enhancer in erythroid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**, 11219-11223.

28. Wang, D., Garcia-Bassets, I., Benner, C., Li, W., Su, X., Zhou, Y., Qiu, J., Liu, W., Kaikkonen, M. U., Ohgi, K. A., Glass, C. K., Rosenfeld, M. G. and Fu, X. D. 2011. Reprogramming transcription by distinct classes of enhancers functionally defined by eRNA. *Nature* **474**, 390-394.
29. Wittschieben, B. O., Otero, G., de Bizemont, T., Fellows, J., Erdjument-Bromage, H., Ohba, R., Li, Y., Allis, C. D., Tempst, P. and Svejstrup, J. Q. 1999. A novel histone acetyltransferase is an integral subunit of elongating RNA polymerase II holoenzyme. *Mol. Cell* **4**, 123-128.
30. Zhu, Y., Sun, L., Chen, Z., Whitaker, J. W., Wang, T. and Wang, W. 2013. Predicting enhancer transcription and activity from chromatin modifications. *Nucleic Acids Res.* **41**, 10032-10043.

초록 : 인핸서 RNA에 의한 유전자 전사 조절

김예운 · 김애리*

(부산대학교 자연과학대학 분자생물학과)

다세포 생물의 유전자들은 발생 및 분화 그리고 조직 특이적으로 전사되며, 이러한 유전자 전사는 게놈 상에서 멀리 떨어져 존재하는 인핸서(enhancer) 부위에 의해 조절된다. 최근의 연구들은 활성화된 인핸서에서 RNA Polymerase II (Pol II)에 의해 noncoding RNA가 전사된다고 보고하고 있으며, 이들은 인핸서 RNA (eRNA)라 불리고 있다. eRNA는 인핸서 중심으로부터 양방향으로 합성되며, 5' capping은 일어나지만, splicing이나 3' tailing은 되지 않는다. eRNA의 전사는 전사 활성자의 결합에 의해 일어나며, 표적 유전자의 전사 수준과 비례하게 일어난다. 인위적으로 eRNA의 전사를 억제하거나 합성된 eRNA를 제거하면 표적 유전자의 전사는 억제된다. eRNA의 전사 과정은 인핸서 부분의 활성 히스톤 변형을 유도하며, 합성된 eRNA는 인핸서와 프로모터 사이의 크로마틴 고리 구조 형성을 매개한다. 또한 표적 유전자의 프로모터에 RNA Pol II를 모집하고 이들의 신장을 촉진하는 것도 eRNA의 역할로 보인다. 본 총설은 인핸서 유래 eRNA의 특징에 대해 살펴보고, eRNA의 합성 기작 및 표적 유전자의 전사 조절을 위한 eRNA의 역할을 정리해보고자 한다.