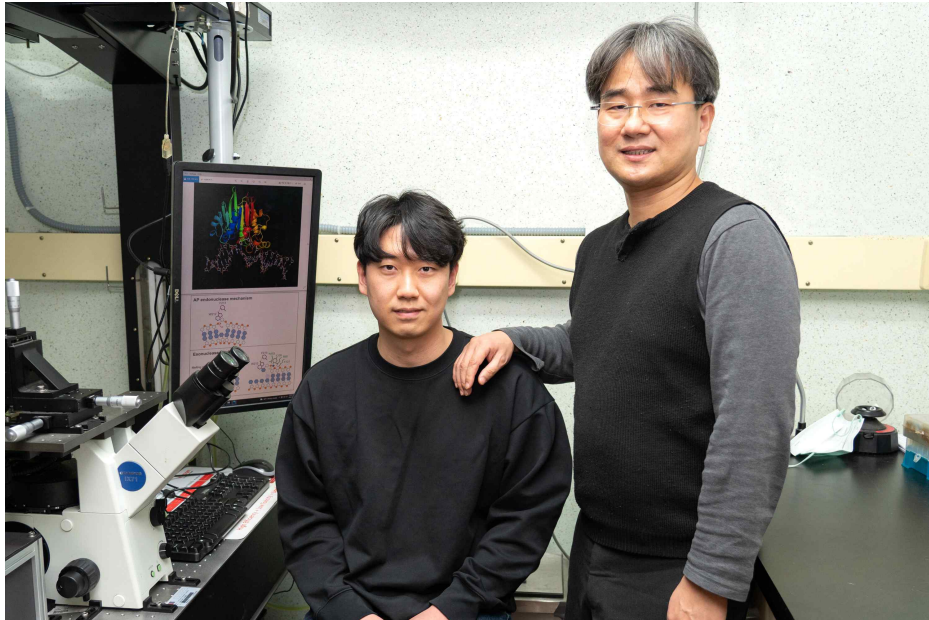


DNA 손상복구를 위한 핵심효소

활성 기전 규명

- DNA 손상복구과정에 꼭 필요한 AP 핵산분해효소의 작동기전 밝혀...
향후 암 치료, 노화억제 및 유전병 신약개발에 공헌할 것으로 기대



▲ 왼쪽부터 이동훈 석박통합과정생, 이광록 교수

우리 몸에 있는 DNA는 여러 가지 요인에 의해 손상 받고 있다. DNA 손상은 노화와 암, 유전병을 유발하는 주된 원인이다. 이를 해결하기 위해 우리 몸은 DNA 복구 시스템(DNA damage repair)을 이용하여 항상성을 유지한다. 하지만 DNA 복구의 핵심 효소인 AP 핵산분해효소의 활성 기전에 대해 잘 알려지지 않았다.

지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 생명과학부 이광록 교수 연구팀은 DNA 복구 과정에서 핵심기능을 하는 AP 핵산분해효소의 두 가지의 활성(내부절단 핵산분해 활성, 외부절단 핵산분해활성)을 결정하는 작동원리를 단일 아미노산 잔기* 수준에서 규명했다고 밝혔다.

* **아미노산 잔기(amino acid residue)**: 아미노산이 결합한 폴리펩타이드의 구성 단위.

AP 핵산분해효소는 암 치료에 있어서 가장 주목받고 있는 효소 중 하나이다. 많은 암 환자에서 이 효소의 돌연변이가 발견되었고, 또한 암 초기에 이 효소가 과발현된다는 보고가 있어 조기암 발견의 바이오 마커로 사용되고 있다.

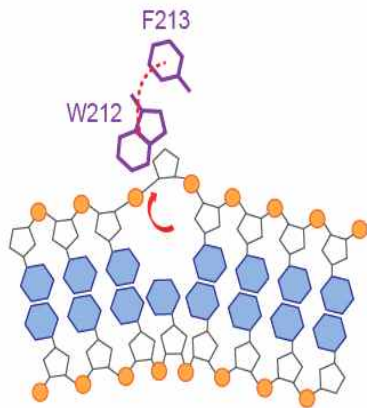
연구팀은 AP 핵산 분해효소를 가지고 부위 특이적 변이유도 방법(site-directed mutagenesis)*과 단일분자 형광 FRET 관찰기술(single-molecule FRET)**을 이용하여 AP 내부핵산분해활성과 외부핵산분해활성의 근본적인 작동기전을 분자수준에서 밝혔다.

* **부위 특이적 변이유도 방법**: 단백질 활성을 비교하기 위하여 유전자의 특정부위를 바꾸어 돌연변이를 유도하는 방법.

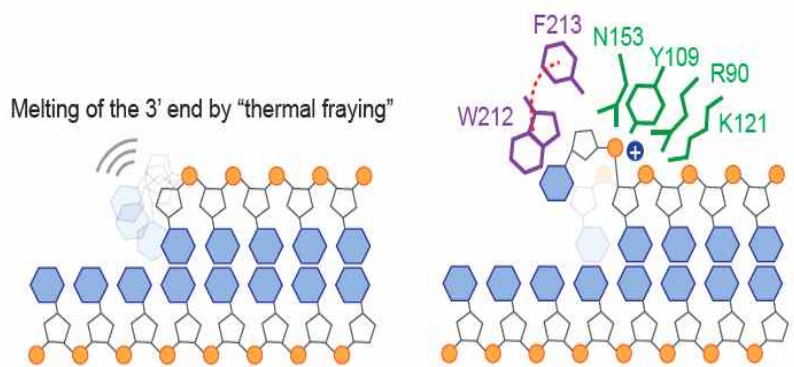
** **단일분자 형광 FRET 관찰기술**: FRET(Fluorescence Resonance Energy Transfer) 이라는 물리현상을 이용한 방법으로 단일분자의 움직임을 실시간으로 관찰할 수 있는 형광기법. AP 핵산분해효소와 DNA가 어떻게 상호작용하는지 알 수 있게 해주는 핵심기술이다.

연구팀은 AP 핵산분해효소의 213번째 트립토판과 213번째 페닐알라닌이 AP 자리와 π -상호 작용을 통해 AP 내부핵산분해 활성을 갖는 것을 알아냈다. 또한 213번째 페닐알라닌은 AP 내부핵산분해 활성에 참여할 뿐만 아니라 해리된 DNA 3'말단을 안정화시켜 외부핵산분해 활성 촉매가 일어날 수 있는 구조(catalytically competent state: 절단 가능 상태)를 유지하는 것을 확인했다.

AP endonuclease mechanism



Exonuclease mechanism



[그림] AP 핵산분해효소의 두 가지 활성기전 모식도

왼쪽 그림: AP 내부핵산분해활성 (AP site에서 내부절단); 중간 및 오른쪽 그림: 외부절단 핵산분해활성 (3'말단부터 연속적으로 절단)

외부핵산분해 활성을 나타내기 위해서는 효소의 90번째 아르기닌, 109번째 티로신, 121번째 리신과 153번째 아스파라긴 잔기들이 DNA의 인산기와 상호작용을 하여 DNA 나선구조를 안정화시켜야 한다는 것을 확인했다.

이광록 교수는 "이번 연구는 DNA 손상복구과정에 꼭 필요한 두 가지 핵심 자르기 기능인 외부 및 내부 DNA 절단 원리의 근본적인 기전을 밝혔다"면서 "향후 암 치료, 노화억제 및 유전병 신약개발에 공헌할 것으로 기대된다"고 말했다.

지스트 이광록 교수팀이 수행한 이번 연구는 한국연구재단 중견연구자 지원사업 및 기초연구실과 지스트 연구원(GRI)의 지원을 받아 수행되었으며, 관련 논문은 생화학&분자생물학분야 상위 2.6% 논문인 세계적 학술지 '핵산 연구(Nucleic Acids Research)'에 2022년 2월 7일 온라인 게재되었다.

논문의 주요 내용

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Nucleic Acids Research , IF: 16.971 (2021년 기준)
- 논문명 : Mechanistic decoupling of exonuclease III multifunctionality into AP endonuclease and exonuclease activities at the single-residue level
- 저자 정보 : 이동훈 (지스트 통합과정, 제1저자) 오상훈 (지스트 석사), 조혁진 (지스트 박사과정), 유정민 (지스트 연구원), 이광록 (지스트 교수, 교신저자)

용어 설명

1. DNA 복구 시스템

- DNA 유전자의 손상을 인지하고 교정하는 세포내의 존재하는 효소 시스템으로써 생명유지의 필수적이다.

2. AP 핵산분해효소

- 핵심 DNA 손상 중 하나인 AP 자리를 인지하여 복구하는 효소.

3. AP 내부핵산분해활성

- AP자리의 DNA phosphodiester backbone을 외부말단이 아닌 내부에서 절단하는 효소의 활성이다.

4. 외부핵산분해활성

- DNA phosphodiester backbone을 3' 또는 5' 외부말단에서부터 한 번에 하나씩 연속적으로 절단하는 효소의 활성이다.