

14 장. 유전자의 발현 조절

DNA 의 구성 : 암호화부위(coding region;mRNA 와 그 산물인 단백질을 암호화하는 부위)와 조절부위(regulatory region;암호화부위의 발현을 조절)

거의 모든 경우에 유전자의 조절부위는 암호화부위의 5' 말단쪽에서 발견

프로모터 promoter : 조절부위 중에서 실제로 RNA 중합효소에 결합하는 부분
(일반적으로 조절부위와 동일한 용어로 사용)

1. 원핵생물 유전자의 발현 조절 - 오페론

박테리아 유전자 조절의 특성

① 한 대사경로 내의 여러 반응단계에 관련된 효소에 대한 암호화부위가 함께 집단을 이루며, 이들

이웃하는 DNA 분절 모두가 단 하나의 조절부위에 의해 조절

② 조절부위의 특정 지역(작동부위 operator)에 억제물질 repressor 이 결합하면 결합하면 유전자의 전사가 일어날 수 없게 된다.

오페론 operon – F. Jacob & J. Monod

단 하나의 조절부위의 조절하에 함께 밀집되어 있는 유전자 집단이며, 전사는 operator 라는 조절부위

분절에 억제자가 결합되는 지의 여부에 의해 조절

(1) Lac-유도성 오페론(그림 21)

대장균 E. coli 은 포도당을 유일한 탄소원으로 하여 성장할 수 있으나, 주위에 젓당이 가장 풍부한 당일

경우에 젓당 분해효소의 생성과정을 개시

세 종류의 젓당 분해효소 : 베타갈락토시다아제 β -galactosidase, 투과효소 permease, 아세틸기전이효소

lac 오페론 : 세 효소의 암호화 부위는 단 하나의 조절부위의 조절하에 함께 연결 유도물질 inducer 인 젓당에 의해 촉진될 때까지 전사가 되지 않는다.

i 유전자 i gene : lac 억제물질 생성

억제물질 단백질의 mRNA 를 느리게 지속적으로 전사하여 세포내에서 일정량 유지

억제물질 : DNA 작동부위나 젓당 중 농도가 높은 물질과 결합

lac promoter 의 operator 에 결합하면 전사는 일어나지 않고, 젓당의 농도가 높아지면 젓당과 결합하여 프로모터로부터 암호화부위로 전사가 진행된다.

lac 오페론에 존재하는 암호화부위는 단 하나의 폴리시스트론 mRNA 전사되며, 이 mRNA 는 젓당을 대사하는

세 효소로 번역 → 젖당 분해과정 시작

→ 외부로부터 젖당이 계속 공급되지 않는다면 세포내의 모든 젖당이 분해 되고, 젖당의 농도가

낮아짐에 따라 억제물질이 다시 operator 에 결합 → 전사 중지

lac 오페론은 젖당은 있지만 포도당이 없을 때에 한해서 유도

cf. 다른 종류의 단백질과 DNA 의 상호작용에 의한 조절(양성조절)

lac promoter 자체는 RNA 중합효소에 약하게 결합하기 때문에 억제물질이 작동부위 에 결합하지

않는다 하더라도 즉시 전사가 일어나지 못함.

대사물 활성화자 단백질(catabolite activator protein;CAP)

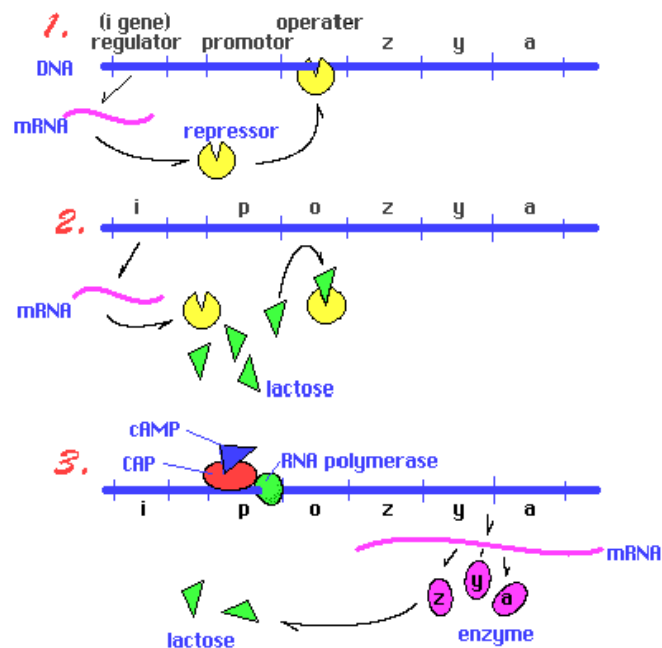
promoter 가 RNA 중합효소에 효율적으로 결합하도록 도와주는 부속단백질

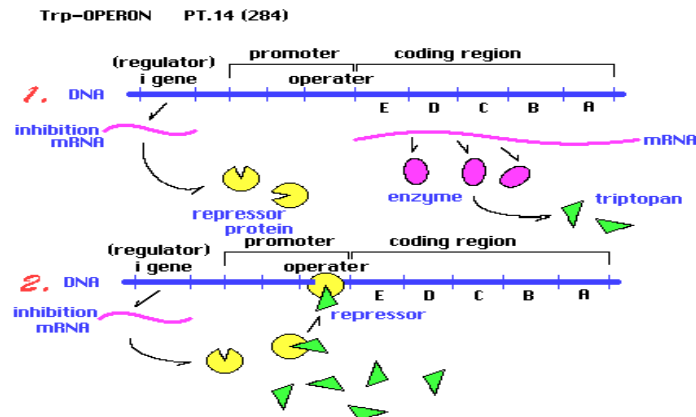
세포내에 포도당이 없을 때에만 promoter 에 결합

⇒ 세포내 포도당의 농도가 떨어지면 ATP 대사 유도체인 환상 AMP(cyclic AMP;cAMP) 분자

증가 → cAMP 가 CAP 에 결합해야만 CAP 가 lac promoter 에 결합하여 전사를 촉진시킬 수 있다.

Lac-OPERON PT.14 (283)





(2) trp-억제성 오페론(그림 22)

대장균은 트립토판이 주위에 흔하지 않기 때문에 자신이 트립토판을 생성해야 함
 트립토판 생산 경로에 관계하는 효소에 대한 암호화부위는 폴리시스트론인 trp 오페론 안에 위치

trp promoter는 RNA 중합효소에 대해 상대적으로 높은 결합력을 가지고 있어서 오페론을 전사시키기

위해 CAP같은 활성화 단백질을 필요로 하지 않는다.

trp poeron은 충분한 양의 트립토판을 생산할 수 있도록 활발하게 전사

→ 주위에 트립토판이 나타나면 trp 억제물질과 트립토판이 결합하여 공동억제물질 corepressor을

형성하여 전사를 중단시킨다

→ 주위의 트립토판 농도가 떨어지면 억제물질과 트립토판이 분리되고 전사가 다시 시작

2. 진핵생물의 유전자 조절

(1) 조절의 기회

원핵생물 : mRNA가 만들어지는 즉시 단백질로 번역

진핵생물 : 핵막이 존재하기 때문에 번역이 일어나려면 그 전에 전사가 완료되고, mRNA가 세포질로 수송되어야 함 → 유전자 발현을 조절할 수 있는 기회 제공

(2) 유도성 유전자

① 열충격 유전자

세포의 온도가 갑자기 상승할 때 하나의 특수한 유전자 집단인 열충격 단백질 (heat shock protein;Hsp) 유전자를 유도 → 높은 온도에서 세포가 계속 생존할 수 있게 보호작용을 한다고 생각

ex) 초파리의 Hsp 유전자

세포 온도가 올라가면 Hsp 유전자가 유도(유전자 활성 유도는 암호화 부위 상류에 존재하는

promoter 와 단백질의 상호작용에 의함)

TATA 상자 : RNA 중합효소의 결합자리로 promoter 의 한 부위이다.

모든 진핵생물 유전자에서 TAB 단백질(TATA binding protein)과 결합한 후 다시 RNA 중합효소와 결합하는 일반적인 기능 수행

온도가 올라가면 두번째 단백질은 열충격인자(heat shock factor;HSF)가 TAB 단백질 바로 곁에서 열충격요소 heat shock element 라는 promoter DNA 의 특수 염기서열에 결합 → RNA 중합효소가 자극을 받아 유전자를 전사

→ 세포의 온도가 다시 낮아지면 HSF 는 더 이상 프로모터에 결합하지 않고

HSP 유전자의 전사는 중지

② 프테로이드 호르몬 조절 유전자

에스트로겐 estrogen 과 같은 스테로이드 호르몬 steroid hormone 은 특수한 내분비샘에 의해

생산되어 혈액으로 방출되고 몸 전체에 운반(에스트로겐 표적 세포는 특별한 에스트로겐 수용체 단백질을 가지고 있어 에스트로겐의 유일한 반응 세포이다)

에스트로겐 분자가 수용체에 접촉하여 복합체 형성 → 알부민 유전자 조절부위로 이동

→ 가감장치 adapter 라는 또 다른 종류의 DNA 결합단백질이 promoter 에 결합되어 있을때에만

알부민 유전자의 프로모터에 결합한다

→ 에스트로겐-수용체 복합체가 여기에 결합하여 RNA 중합효소에 의한 전사를 자극

(3) DNA 포장과 조절

① 염색질 chromatin : 크고 눈에 잘 띄는 형태인 응집된 염색질은 염색체이다.

염색질 중에서 풀린 DNA 부위만 RNA 를 전사하며 응집된 부위는 불활성

이질염색질 heterochromatin - 가장 고도로 응집된 DNA. 전사 측면에서 불활성

지속적이질염색질 constitutive heterochromatin - 모든 염색체의 동원체 근처에서 발견되고, 결코

응집이 풀리지 않으며, 활성을 지닌 유전자를 갖지 않는다.

선택적이질염색질 facultative heterochromatin - 응집 상태가 변할 수 있으므로 유전자를 가지고

있을 것이다.

진정염색질 euchromatin - 전사 가능한 유전자를 포함하며, 30nm 이하로 응집

조절단백질과 RNA 중합효소가 promoter 와 결합하여 전사를 개시 하기 전에 반드시 풀려야 한다.

ex) 1. 포유류 암컷의 불활성화된 한 X 염색체

전사 불가능한 고도로 응집된 바소체 barr body 를 형성

2. 초파리 drosophila 의 유충단계에서 특정 유전자에 일어나는 탈응집 현상

전사되고 있는 유전자 부위는 폴리텐 염색체를 따라 탈응집된 puff 로 나타남

→ DNA 가 RNA 중합효소와 조절단백질에 접근하기 쉽다는 것을 의미

탈응집될 수 있는 염색질은 적은 양의 H1 히스톤 단백질을 가지고 있어 뉴클레오솜은 덜 안정되고, promoter 에서 조절 단백질에 의해 보다 용이하게 교체될수 있는 것으로 추측

② DNA 의 화학적 변형 - 메틸화 methylation

메틸화 : DNA 를 불활성화 시키는 또다른 방법으로 특정 염기에 메틸기(-CH₃)를 첨가하는 방법

ex) 시토신 뉴클레오타이드의 메틸화

게놈에서 시토신 뉴클레오타이드의 5% 혹은 그 이상이 메틸기 첨가에 의해서 변형

메틸기는 시토신의 수소결합력에는 영향을 주지 않지만 유전자의 전사에는 강력한 효과를 나타내는 것으로 추측

유전자 활성화와 메틸화에 대한 메카니즘의 가능성

1. 메틸화가 DNA 를 전사될수 없는 염색질로 포장하는 데 어떤 역할 수행

2. 메틸기가 특수한 조절단백질과의 결합을 방해

(4) 전사 후 조절

진핵생물에서는 핵막의 존재로 전사와 번역 두 과정이 시공간적으로 서로 분리되어 발생

→ 조절의 기회 제공

① 1 차적 RNA 전사체로부터 인트론이 가공되는 때

mRNA 는 인트론이 제거될 때까지 세포질로 수송되지 않으므로 가공되지 않은 상태로 비축될 수

있음(유전자 산물이 요구될 때 비축된 메세지를 가공하여 이를 세포질로 수송)

선택적 접합을 통해 같은 전사체로부터 두 종류의 서로 다른 단백질을 생성시키는 예도 있음

② 프로모터의 선택을 통해 유전자의 전사를 선택

ex) 생쥐의 □ 아밀라제 유전자

두 개의 프로모터를 가지고 있는데, 하나는 침샘에서 사용되고, 다른 하나는 간에서 사용

→ 이 두개의 프로모터는 기관에 따라 서로 다른 전사 속도로 유전자의 발현을 조절

③ 성숙한 mRNA 를 세포질에 보관

세포질에 보관된 mRNA 는 핵과 상관 없기 때문에 매우 빨리 활성화될 수 있음