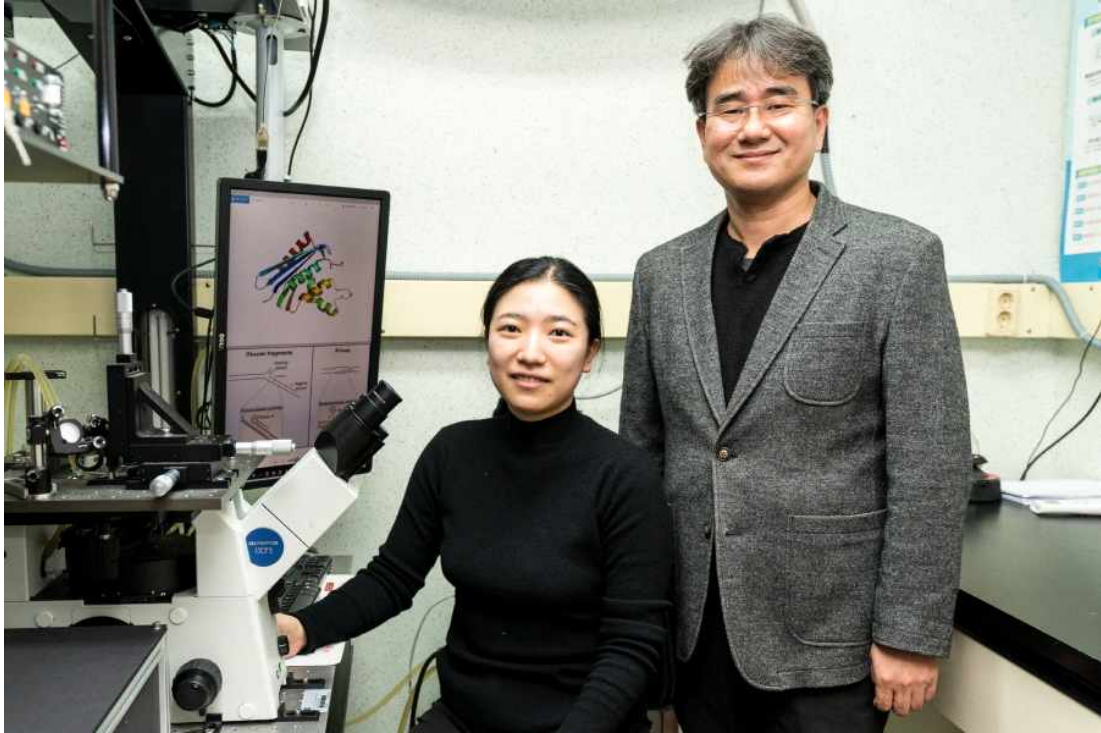


RNase H의 새로운 RNA 분해기전 규명

- 핵산분해효소 RNase H의 다중-비대칭적 기능 발견



▲ 왼쪽부터 이현지 박사과정생, 이광록 교수

무작위 RNA(유전정보 전달물질) 분해 효소로 알려진 RNase H가 기질의 특성에 따라 효소의 분해방향을 바꾼다는 연구결과가 나왔다.

지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 생명과학부 이광록 교수 연구팀은 RNA 분해 과정에서 DNA 오버행(overhang)의 방향에 따라 RNase H가 RNA를 연속적 혹은 분산적으로 분해하는 새로운 비대칭적 분해모드의 기전을 규명했다고 밝혔다.

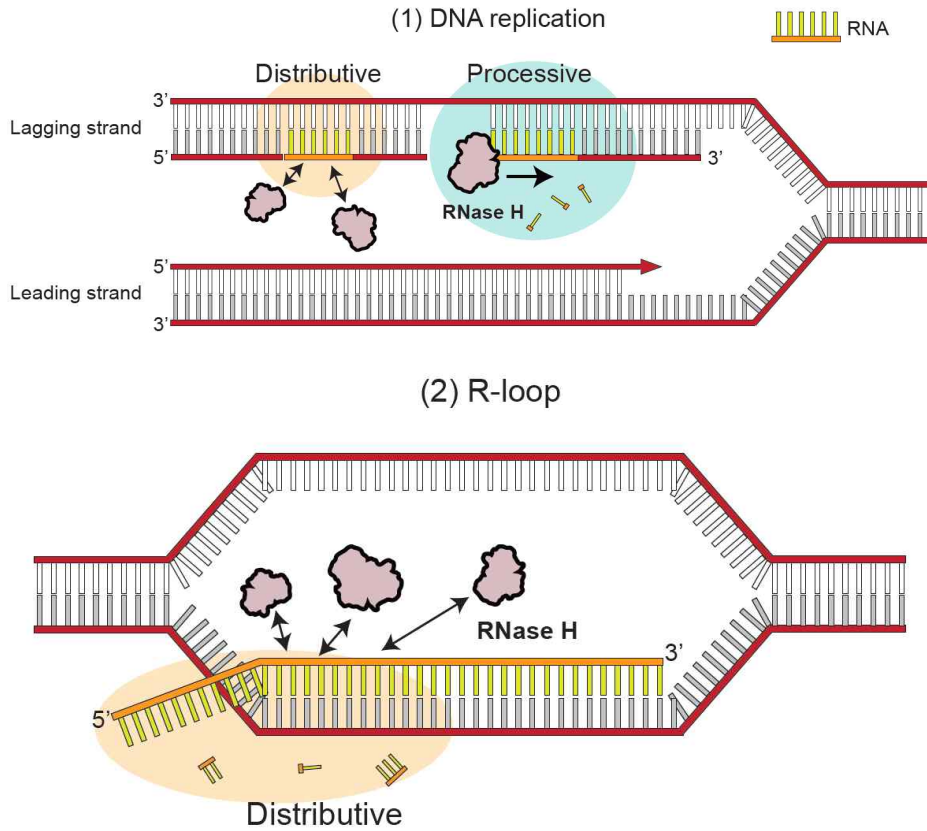
본 연구는 이제까지 알려지지 않았던 RNase H의 다중-기능을 밝혔고, 이는 유전자 복제 및 유지보수를 이해하는데 큰 영향과 통찰력을 줄 중대한 발견으로 평가되어 학술지(Nucleic Acids Research)에 상위 1-2 %인 'Breakthrough Article'로 선정되었다.

RNase H는 생명현상의 가장 기본인 DNA 복제 및 전사 과정에서 중요한 역할을 하는 효소로서 모든 생명체의 생명유지에 필수적이다. RNase H의 돌연변이는 발달성 뇌질환인 아이카디-구티에레스 증후군*을 유발한다고 알려져 있다.

* 아이카디-구티에레스 증후군(AGS:Aicardi-Goutières syndrome): 기저핵의 석회화와 백질 이영양증, 뇌척수액 림프구 증가증과 관련된 아급성 뇌병증으로 문헌에 보고된 사례가 120례 정도로 희귀한 유전 질환이다.

연구팀은 RNase H와 다양한 RNA:DNA 구조체의 상호작용을 단일분자 형광 FRET 관찰기술*을 이용하여 실시간으로 관찰한 결과, 이전 보고와 달리 다-기능을 가진 효소이며, 이 기능은 DNA 단일 가닥 오버행의 방향성에 따라 조절됨을 규명하였다.

* **단일분자 형광관찰법**: FRET(Fluorescence Resonance Energy Transfer)이라는 물리현상을 이용한 방법으로 분자 하나-하나의 움직임을 관찰할 수 있는 형광기법. RNA의 내부구조가 전사과정에서 어떻게 변화하는지 알 수 있게 해주는 핵심기술이다.



▲ RNase H의 비대칭적 RNA 분해기전 모식도

(1) DNA replication: Lagging strand 합성으로 계속해서 생겨나는 RNA 프라이머는 RNase H에 의해 분해됨. DNA가 다음 RNA 프라이머까지 합성이 되지 않은 경우, RNase H는 3'오버행 접합부에 특이적으로 결합하여 RNA 프라이머를 연속적으로 분해함 (Processive). 반면에 DNA가 RNA 프라이머의 5'말단까지 합성이 완료된 경우, RNase H는 결합과 해리를 반복하며 무작위적으로 RNA를 분해함 (Distributive).

(2) R-loop processing: 전사 과정에서, 유전체의 안정성을 위협하는 R-loop는 RNase H에 의해서 해소됨. R-loop 구조에서 RNase H는 결합과 해리를 반복하며, 무작위적으로 RNA를 분해함 (Distributive)

연구팀은 DNA 오버행의 방향이 3'일 때, RNase H는 RNA:DNA 혼성체에서 떨어지지 않고 RNA를 연속적으로 분해하는 것을 알아냈다. DNA 오버행이 없는 경우와 오버행의 방향이 5'일 경우, RNase H는 RNA:DNA 혼성체에 결합과 해리를 반복하며 RNA를 분산적으로 분해하는 것을 확인했다.

전사 과정에서 형성된 R-루프(R-loop)는 유전체의 안정성을 위해서 RNase H에 의해 제거되는데, 연구팀은 실제 R-루프의 구조를 재현하여 RNase H가 두 가지 분해 모드를 사용하여 RNA를 분해함으로써 R-루프를 제거하는 것을 규명하였다.

이광록 교수는 "이번 연구는 RNase H의 새로운 RNA 인식모드 및 분해 분자기전을 밝혔다"면서 "향후 유전자 복제 및 유지보수를 이해하고 발달성 뇌질환인 아이카디-구티에레스 증후군의 신약개발에 공헌할 것으로 기대된다"고 말했다.

지스트 이광록 교수팀이 수행한 이번 연구는 한국연구재단 중견연구자 지원사업 및 기초연구실과 지스트의 연구원(GRI) 지원을 받아 수행되었으며, 관련 논문은 생화학&유전학분야 상위 2.6% 논문인 세계적 학술지인 '뉴클레익 에시드 리서치(Nucleic Acids Research)'에 2021년 11월 12일 온라인 게재되었다.

논문의 주요 내용

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Nucleic Acids Research , IF: 16.971 (2021년 기준)
- 논문명 : RNase H is an exo- and endoribonuclease with asymmetric directionality, depending on the binding mode to the structural variants of RNA:DNA hybrids
- 저자 정보 : 이현지 (제1저자, 지스트 박사과정) 조혁진 (지스트 박사과정), 김주영 (지스트 석사), 이수아 (지스트 석사), 유정민 (지스트 연구원), 박대호 (지스트 교수), 이광록 (지스트 교수, 교신저자)

용어 설명

1. RNA:DNA 혼성체(RNA:DNA hybrid):

- 단일 가닥의 DNA와 RNA가 서로 상보적인 염기 서열로 수소 결합을 통해 생성된 이중 가닥의 혼성체.

2. DNA 오버행(overhang):

- 이중 가닥의 끝에 존재하는 단일 가닥의 돌출부분

3. 엔도뉴클레아제:

- polynucleotide 사슬 내부에서 phosphodiester bond를 절단하는 효소로써, 비특이적이고 무작위적으로 절단하는 특징이 있다.

4. 엑소뉴클리에이스:

- polynucleotide 사슬의 말단으로부터 phosphodiester bond를 절단하는 효소로써, 순차적으로 연속해서 절단하는 특징이 있다.