



최근의 연구 동향을 이해할 수 있도록 몇 편의 논문을 요약하여 하나의 주제로 소개합니다.

## Chromosome condensation에 관여하는 SMC 단백질 MukBEF complex의 구조와 기능

Jae-Sung Woo, Jae-Hong Lim, Ho-Chul Shin, Min-Kang Suh, Bonsu Ku, Kwang-Hoon Lee, and Byung-Ha Oh (2009) Structural Studies of a Bacterial Condensin Complex Reveal ATP-Dependent Disruption of Intersubunit Interactions Cell 136, 85-96

Tatsuya Hirano (2006) At the heart of the chromosome: SMC proteins in action NATURE REVIEWS 7, 311-322

세포가 분열을 할 때에는 염색사로 풀어져 존재하는 DNA를 고도로 응축해야 하고, 또한 정교한 조절 기작으로 세포 분열 후기에 복제된 2개의 염색체가 2개의 딸세포로 각각 나뉘어져야 한다. SMC(Structural maintenance of chromosome) 단백질은 약 15년 전에 발견된 이후로 2002

년에 SMC1-SMC3 complex의 crystal structure가 규명되었고 염색체의 분리, 염색체 전체에서의 유전자 조절 및 repair에 중요한 역할을 한다고 밝혀졌다. 하지만 SMC 단백질의 기계적인 기작은 아직 연구가 많이 되어 있지 않아 잘 모르는 상황이다. SMC 단백질은 bacteria에서부터 human에 이르기까지 고도로 보존되어 있고 다른 단백질과는 구별되는 독특한 구조를 가지고 있다.

SMC 단백질의 구조를 살펴보면, 긴 coiled coil 부분이 2개의 domain을 연결하고 있는데, hinge domain은 다른 SMC subunit과 결합하고 반대편의 head domain은 ATPase activity를 가지고 있다(그림 1). 각 subunit의 ATPase domain(head)이 ATP의 hydrolysis 여부에 따라 ring이 구조적인 변화를 거치면서 열리기도, 닫히기도 하는데, 이 부분이 SMC 단백질의 기능에 중요하다.

대부분의 bacteria는 하나의 SMC 단백질을 가지고 있고 homodimer를 이룬다. 반면, eukaryote에서는 최소 6개의 SMC 단백질이 발견되었고 heterodimer를 이룬다. SMC1-SMC3은 sister-chromatid cohesion을 담당하는 cohesin complex를 이루고, SMC2-SMC4은 염색체 응축에 관여하는 condensin complex가 된다. SMC5-SMC6은 DNA-repair와 check point에 관여한다고 예상되고 있다.

최근 포항 공대 오병하 교수님 연구팀은 bacteria에서의 SMC 단백질인 MukB와 non-SMC subunit인 MukE, MukF들과의 complex 구조 연구를 통해서 SMC 단백질의 기계적인 기작을 분자 수준에서 설명하는 최신 모델을 2009년 1월 Cell에 발표된 논문에서 제시하였다.

SMC 단백질인 MukB는 non-SMC 단백질인 MukE와 MukF와 함께 hetero complex를 이룬다. Crystal 구조에

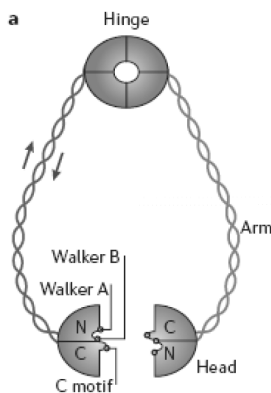


그림 1. SMC 단백질의 모식도.

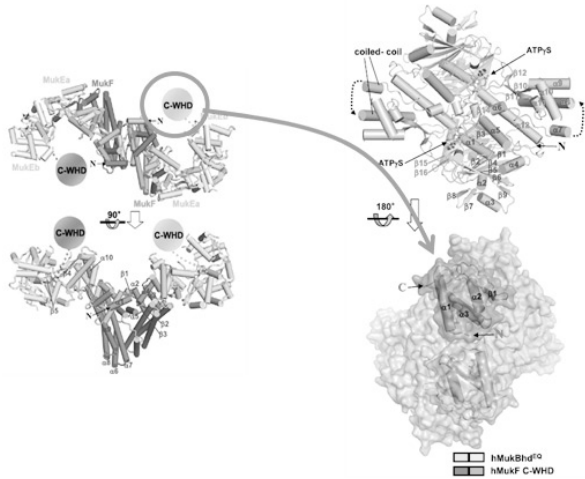


그림 2. MukBEF의 삼차원 구조

서 non-SMC 단백질인 MukE와 MukF가 2:1로 heterotrimer를 이루고, 각각의 trimer는 dimerization되어 (MukF-(MukE)<sub>2</sub>)<sub>2</sub> 인 heterohexamamer를 이루고 있다 (그림 2 왼쪽).

또 다른 Crystal 구조에서는 SMC 단백질인 MukB가 homodimer 상태로 존재하고 MukF의 C-terminal 일부가 MukE에 결합하여 complex를 형성하는 것을 볼 수 있다 (그림 2 오른쪽). 이 두 가지의 3차원 구조를 중첩하면, Head domain인 MukB에 MukF와 2개의 MukE가 결합한다는 것을 유추할 수 있다(MukB+MukF+2MukE=그림 3).

3차원 구조 정보와 *in vitro/in vivo* 실험으로부터 도출된 결론은 흥미롭게도, MukB의 head 부분에 ATP가 결합하면 dimer를 이루게 되면서 두 개의 head가 맞물리게 되는데, 그렇게 되면 각각의 MukB에 결합되어 있던 두 MukF가 공간적인 충돌을 일으키면서 하나만 MukB에 결합된 채로 남아있고 하나는 떨어져 나간다는 것이다.

지금까지 구조 연구를 종합적으로 고려하면 SMC 단백질의 작용 기작에 대한 모델을 제시할 수 있다. 그림 3에서 보이듯이, SMC는 기본적으로 ring의 형태를 띠고 있고 두 head를 MukFE가 연결하고 있다(그림 3, A). 그러므로 MukEF가 연결하고 있는 두 head끼리는 맞물려

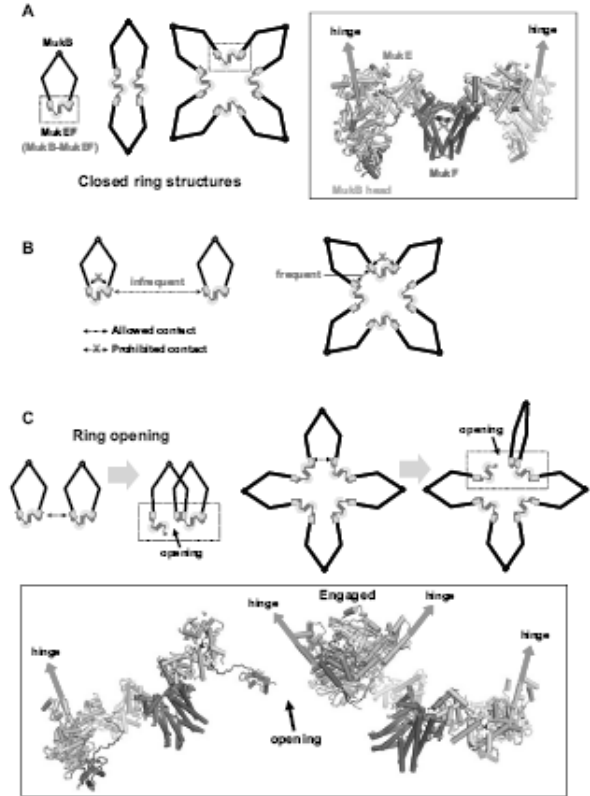


그림 3. MukBEF의 open/close 구조

dimerization이 될 수 없다(그림 3, B). 2개의 head domain이 맞물리게 될 때, MukF는 공간적인 충돌 때문에 MukB로부터 떨어져 나오게 된다. MukF가 MukB로부터 분리되면 SMC ring이 열리게 된다(그림 3, C). SMC 단백질 복합체가 ATP에 의한 이런 열림/닫힘 기작으로 DNA를 ring안에 잡아두거나 놓음으로써 DNA를 응축하는 것으로 제안한다.

지금까지 SMC 단백질이 어떻게 작용하는지는 베일에 쌓여 있었으나, 단백질의 3차원결정 구조 연구를 통해 SMC 단백질의 작용 기작의 한 부분을 알 수 있었다. 하지만, 어떻게 DNA를 잡아서 응축하는지, 그리고 eukaryote에서의 DNA 응축, 염색체 분리, SMC에 의한 DNA repair, 등 아직도 잘 모르는 부분이 많기 때문에 활발한 연구가 필요하다.

▶ 조현수, 연세대학교