

동물학논단

고등생물 ARS들의 특이 구조와 기능



이 증 상

1988~1992 성균관대학교 생물학과 (학사)
1996~1998 성균관대학교 대학원 생물학과 (석사)
1998~현재 성균관대학교 대학원 생물학과 박사과정



김 성 훈

1977~1981 서울대학교 제약학과 (학사)
1981~1983 한국과학기술원 생물공학과 (석사)
1983~1986 한국과학기술원 유전공학연구소 연구원
1986~1991 Brown University (박사)
1991~1994 MIT Post-Doc
1994~현재 성균관대학교 생물학과 부교수

1. 서 론

세포 내 단백질합성 과정에서 tRNA와 해당 아미노산을 결합 시켜주는 aminoacylation 과정은 두 단계로 이루어지고 있다. 첫번째 단계는 활성화 단계로서 아미노산과 ATP가 결합하여 aminoacyl-adenylate(aminoacyl-AMP)를 형성하고, 두 번째 단계는 전이 단계로서 aminoacyl-adenylate의 aminoacyl

group을 tRNA로 전달하여 단백질 합성의 활성 전구 물질인 aminoacyl-tRNA를 형성하게 되며 이 과정을 촉매하는 효소가 aminoacyl-tRNA synthetase (ARS)이다. ARS의 효소활성을 보이는 catalytic domain은 다른 종 사이에서도 높은 homology를 나타내는 반면에 1차 및 3차 구조와 크기는 다양하다(Mirande, 1991; Kisselev, 1994). 원핵생물과 진핵생물의 ARS에서는 서로 다른 단백질 1차 구조 차이를 발견할 수 있고, 진핵생물 중에서도 yeast같은 하등진핵생물과 *Drosophila*, mammalian 같은 고등진핵생물 간에 구조적인 차이를 보인다. 특히 이 효소들은 고등한 생명체일수록 또한 다세포 생물일수록 더욱 복잡한 구조를 이루고 있다. 그 중에서도 진핵생물의 ARS 아미노산 서열을 분석해 보면 전체적으로 homology가 높은 catalytic domain을 제외하고도 N-, C- 말단부위나 다른 부분에서 진핵생물들에서만 발견되는 특이적인 구조를 형성하는 부위가 존재한다(Yang, 1996). 또한 구조적 특징을 보면 원핵생물과 하등진핵생물들은 주로 단위체들이 모여서 monomer, dimer, tetramer를 형성하여 그 기능을 수행하지만 고등진핵생물에서는 서로 다른 ARS들이 모여서 하나의 multi-tRNA synthetase complex를 형성하거나 다른 세포내의 분자들과 결합하는 특징이 있다(Bec, 1989; Motorin, 1988; Pollard, 1989; Mirande, 1983; Pailliez, 1984; Dang, 1983; Mirande, 1985A). 그러나 아직 이 같은 특이적 구조의 존재에 대한 기능적인 의미는 아직 이해되고 있지 않다.

2. 고등생물에서 aminoacyl-tRNA synthetase 들의 복합체 형성

ARS들의 복합체중 가장 흥미로운 것으로는 여러 ARS들과 non-synthetase 단백질들이 모여 다중 단백질의 복합체(Multi-tRNA synthetase complex)를

Multi-tRNA Synthetase Complex

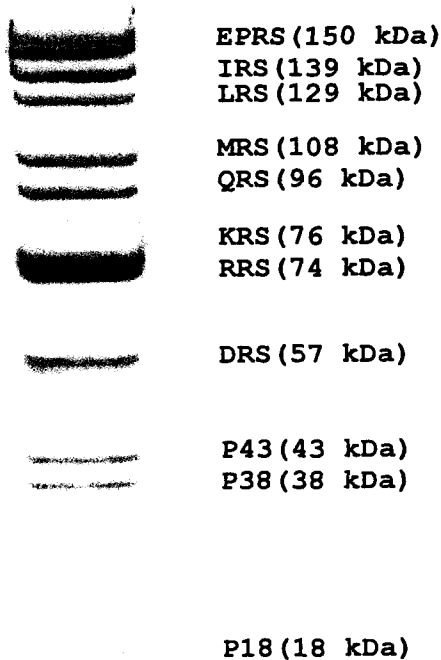


Fig. 1. 고등진핵세포생물에 존재하는 다중단백질 복합체(multi-tRNA synthetases complex)의 단백질 구성요소. 다중단백질 복합체는 EPRS (Glutamyl-Prolyl-RS), IRS(Isoleucyl-RS), LRS (Leucyl-RS), MRS (Methionyl-RS), QRS (Glutaminyl-RS), KRS (Lysyl-RS), RRS(Arginyl-RS), DRS (Aspartyl-RS) 의 ARS와 p43, p38, p18의 non-synthetase 단백질로 구성되어 있다.

이루는 것이다(Dang, 1986; Deutscher, 1984; Mirande, 1991). 이들 multi-tRNA synthetase complex들은 human을 포함한 분석된 모든 고등생물에서 발견되었으며 18kDa에서부터 150kDa까지의 다양한 분자량(Mirande, 1991)을 나타내는 11개의 polypeptide들로 구성되어 있다(Fig. 1). ARS로는 isoleucyl-, leucyl-, methionyl-, aspartyl-, bifunctional (glutamyl- and prolyl-), glutaminyl-, lysyl-, arginyl-tRNA synthetase들이 multi-tRNA synthetase complex의 구성요소로 인정되고 있다(Cirakoglu, 1985A; Mirande, 1985B). 이러한 multi-tRNA synthetase

complex의 구조는 정제 방법이나 개체에 따라서 약간씩 다른 형태의 complex가 분리되고 있기 때문에 아직 정확한 구조를 밝히지 못하고 있으며 multi-tRNA synthetase complex형성에 관여하지 않는 다른 synthetase들이 약하게 association 하는 것인지, 아니면 complex를 이루는 ARS들과는 독립적인지는 아직 분명하지 않다. Multi-tRNA synthetase complex의 구조에 대한 이해는 complex 내의 효소활성과 다른 cellular process 사이의 기능적 연관관계를 밝혀내는데 중요하며 complex의 구조를 분석하기 위하여 서로 다른 많은 분석방법들이 사용되어져 왔다. 다양한 개체로부터 multi-tRNA synthetase를 순수 분리한 후 complex의 구조를 분석하기 위하여 chaotropic salt와 detergent (Norcum, 1991; Sihag, 1983), centrifugation(Dang, 1979) 그리고 chromatography(Johnson, 1980)와 같은 방법들이 사용되었다. Complex의 ultrastructure는 electron microscopy(Norcum, 1989)로, 각 ARS 사이의 관계는 chemical cross-linking (Filonenko, 1994; Norcum, 1998) 방법으로 연구되었으며 complex component 사이의 상호작용은 hydrophobic interaction으로 인하여 synthetase들이 complex를 형성하리라 예상하고 있다(Cirakoglu, 1985B; Deutscher, 1984; Lazard, 1985). Multi-tRNA synthetase complex의 구성은 전술한 바와 같이 고등생물 ARS에 존재하는 새로운 domain의 존재와 관련된 것으로 믿어지며 따라서 이들을 complex associating domain(CAD)이라고 부르기도 한다. Multi-tRNA synthetase complex의 기능에 대한 설명을 위해서는 complex의 구조와 synthetase 간의 결합기작에 대한 이해가 필요한데, 여러 가지 노력에도 불구하고 아직 이해가 불충분한 상태이다.

3. 고등생물 aminoacyl-tRNA synthetases 복합체의 extra domain에 관한 구조적 특성

Multi-tRNA synthetase complex를 형성하는 ARS에는 catalytic domain을 중심으로 N-, C-terminal extension이 존재하며 그 구조적 특징으로는 대부분 α -helix, coiled-coil (Mirande, 1988; Kisselev, 1994; Lupas, 1996) 또는 leucine zipper(Kerpolla,

1991)와 유사한 형태를 보인다. 또한 유사한 sequence들이 연속적으로 반복하여 나타나는 tandem repeats의 구조도 발견된다(Fett, 1991). Mammalian ARS의 단백질 1차 구조 분석에 의하면 N-, C-terminal extension에는 highly charged amphiphilic helix가 발견되는데 human Aspartyl-tRNA synthetases(DRS)의 N-terminal extension이 높은 charge를 나타내는 α -helix구조를 형성하리라고 예상 되었다(Jacobo-Molina, 1989). 이와 유사한 amphiphilic helix는 human Valyl-(VRS), hamster Arginyl-(RRS), human Glu-Prolyl-(EPRS)와 Lysyl-tRNA synthetase(KRS)에서도 발견 되었다. 그러나 이러한 amphiphilic helix는 RRS를 제외하고는 강한 소수성을 나타내지 않는다. Histidyl-(HRS), EPRS, VRS, Tryptophanyl-tRNA synthetase(WRS)의 N-terminal extension은 elongation factor 1 α (EF1 α)와 유사한 아미노산 서열이 발견 되었는데 그 중 human EPRS에서는 이러한 57 아미노산의 서열이 3번 반복되는 구조가 ERS와 PRS의 두 synthetase catalytic domain 사이에 spacer sequence로 존재한다(Fett, 1991). Human Isoleucyl-tRNA synthetase (IRS) 경우에는 C-terminal extension에 약 90 아미노산의 반복서열 2개가 존재하고 있다(Nichols, 1995; Shiba, 1994).

3.1. Aspartyl-tRNA synthetase (DRS)

Mammalian ARS 중 가장 작은 size에 해당하는 DRS는 N-terminal에 amphiphilic α -helix로 구성되는 부분이 존재하며(Fig. 2) (Jacobo-Molina, 1989) 원핵생물이나 하등 진핵생물에서는 발견되지 않는다. Yeast DRS에서도 N-terminal extension이 존재하지만 mammalian에서처럼 charged residues을 포함하는 extension을 발견할 수 없다(Agou, 1995). Amphiphilic helix를 살펴보면 helix 한쪽 면에 charged residue의 cluster가 위치하며, uncharged 또는 소수성 residues들이 반대편에 위치한다. N-terminal extension은 소수성 성질을 포함하지 않지만 charged residues로 인해서 amphiphilic helix를 형성할 수 있고 소수성 residues의 clustering을 유도할 수 있다. 이러한 amphiphilic helix 구조는 apolipoprotein, peptide hormone, toxin, mitochondria

1 5 26 35
 MPSA **TORKSQEKPREIMDAEDYAKE** RYGISSMIQ

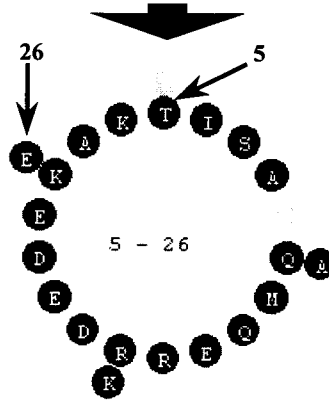


Fig. 2. Human DRS N-terminal의 amphiphilic helix. DRS N-terminal α -helix에는 친수성과 소수성 특성을 갖는 면이 존재한다. 친수성면에는 전하를 띠는 아미노산이, 소수성면에는 전하를 띠지 않는 아미노산이 위치하여 amphiphilic 특성을 나타낸다. 전하를 띠는 아미노산은 Glu-, Asp-, Arg+, Lys+이다.

protein의 import에 관여하는 signal peptide에서 발견 되었다(Roise, 1986; Dang, 1983). Full-length와 N-terminal truncated DRS를 CHO cell에서 발현시킨 결과 full-length DRS만이 synthetase complex에 associate 하였지만 rat DRS의 N-terminal appendix를 yeast의 KRS에 insertion하였을 때는 complex에 associate하지 못하였다(Mirande, 1992). 이러한 결과는 DRS의 N-terminal extension이 complex의 association에 필요하기는 하지만 다른 요소가 필수적으로 요구됨을 시사하고 있다.

3.2. Arginyl-tRNA synthetase (RRS)

Mammalian RRS는 구조적으로 다른 두 가지 형태가 존재하는데 하나는 74kD 분자량을 갖는 dimer 형태로 synthetase complex의 구성요소를 이루며 다른 형태는 60kDa 정도의 monomer 형태의 free form으로 알려져 있다(Deutscher, 1982; Cirakoglu, 1985; Vellekamp, 1985; Sivaram, 1990). Mammalian RRS의 cloning, sequencing 결과 free

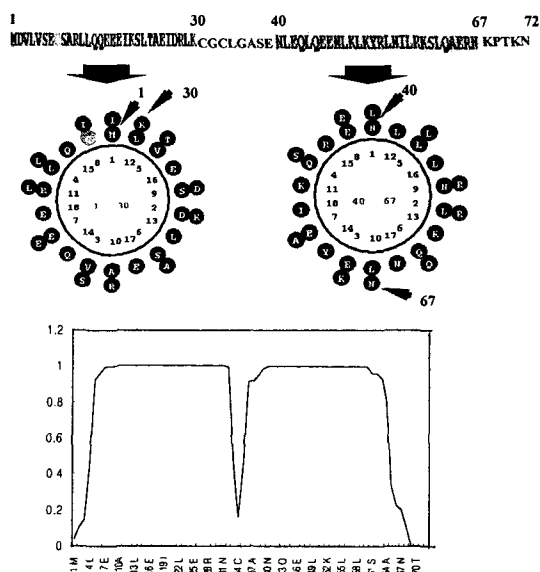


Fig. 3. Human RRS에 존재하는 N-terminal extension의 예상 구조. M1-K30와 N40-N67 사이에 존재하는 N-terminal의 두 부분에서 강한 소수성의 α -helix가 예상되며(위), helix가 모여서 형성되는coiled-coil 구조가 예측된다(아래).
(COILS:http://ulrec3.unil.ch/software/COILS_form.html).

form과 complex form은 같은 transcript에서 유래함이 알려졌고 complex form으로 알려진 74kDa RRS에 존재하는 N-terminal extension은 human과 CHO cell과 같은 고등생물에서만 발견되었다 (Grijes, 1995; Lazard, 1993). 또한 72 아미노산으로 구성된 human RRS N-terminal extension부위에서 2개의 소수성 α -helical block과 coiled-coil 구조를 형성할 것으로 예상된다(Fig. 3). α -helix 부분은 transcription factor에서 발견되는 leucine repeats와 유사한 형태를 보이고 이러한 구조는 DNA-binding protein이나 bacterial SRS(Seryl-RS)의 RNA-protein 결합에 관여하는 motif(Biou, 1994)와 같이 amphiphilic 하면서 소수성 특성을 포함하리라 예상된다. 이와 같은 N-terminal extension이 존재하지 않는 60kDa의 free form은 synthetase complex에 associate하지 못하기 때문에 full-length RRS의 N-terminal extension이 complex로의 associa-

tion에 관여하리라 예상된다(Vellekamp, 1987; Huang, 1991).

3.3. Glutamyl-Prolyl-tRNA synthetase (EPRS)

*Drosophila*와 human의 ARS 중에는 하나의 polypeptide 상에 두 종류의 ARS 활성을 나타내는 경우가 알려져 있는데(Cerini, 1991; Fett, 1991) 이 polypeptide의 N-, C-terminal 부위에 각각 ERS와 PRS의 활성을 갖고 있으며, 효소활성을 나타내지 않는 internal region에는 유사성이 높은 특정 아미노산 서열이 중복되어 위치하면서 두 ARS를 연결 시키는 역할을 한다. Internal region에 위치하는 이 tandem repeat는 *Drosophila*에서는 6개, human에서는 3개가 존재함이 알려졌다으며 이와 유사한 서열의 motif가 WRS(human, bovine, rabbit, mouse), HRS(human, hamster), G(Glycyl)RS(human, *Bombix mori*)와 같은 free form synthetase의 N-terminal에서도 발견되어 이러한 motif가 complex 형성 이외의 역할을 수행할 가능성을 시사하고 있다. 또한 complex form인 M(Methionyl)RS(human)의 C-terminal에서도 반복구조와 유사한 아미노산 서열부분이 최근 보고되었다(Fig. 4). 각각의 반복구조는 homology가 높은 57 아미노산으로 이루어져 있으며 helix-turn-helix 구조가 예상되고(Rho, 1998) elongation factor 1 α 와 유사한 아미노산 서열을 갖는다(Fett, 1991). 또한 tandem repeats에 이어지는 33 친수성 아미노산 절편들은 12Lys, 4Glu, 4Asp을 함유하고 있으며 이 부분이 전체 EPRS중에서 가장 친수성인 부분이다. 연속적인 4 lysine residues가 친수성 부위에 위치하는데 이런 residues들은 RNA-binding 기능을 가지고 있으리라 생각하며 실제로 RNA를 포함하는 핵산 결합 능력이 있음이 최근 실험적으로 입증되었다(Rho, 1998). Lysine들은 RNA binding protein에서 protein-nucleic acid interaction에 관여하리라 예상된다. 이러한 반복구조의 역할은 multi-tRNA synthetase complex의 구조를 유지하고 결합의 중심적 기능을 수행할 것으로 예상하고 있으나 구조적 기능 외에도 다른 생리적 기능을 나타낼 가능성도 있다(Cerini, 1997).

hEPRS-IR1	677-DSLVLVYNRVAVQGDVVRELKAKKPKEDVDAAVKQLLSLKAELYKEKTGQEYKP
hEPRS-IR2	750-ESKSLYDEVAAQGEVVRKLFKAESPKAKINEAVECLLSLKAQYKEKTGKEYIP
hEPRS-IR3	828-EAKVLEFDKVASQGEVVRKLFKTEKAPKQVDIAVQELLQLKAQYKSLIGVEYKP
dEPRS-IR1	744-QASELDSQITQGGDLVRDLKSKKAADQIDVAVKLLALKADYKSATGKDWKP
dEPRS-IR2	824-IVKQGDVLRDLKGGKASKPEIDAAVKTLLLELKAQYKTLTGQDWKP
dEPRS-IR3	894-IILSQITAQGDVRELSAKADKATVDAAVKTLLSLKADYKAATGSDWKP
dEPRS-IR4	973-LLNKIAQQGDKIRQLKSAKSEKSLVEAEVKLLLLALKTDYKSLTGQEWKP
dEPRS-IR5	1048-VLSKIQAQGDKIRKLFKSEKAAKNVIDPEVKTLLALKGEYKTLGKDWTP
dEPRS-IR6	1122-LTQEINAQGEKVRRAAKGNKAAKEVIDAEVAKLLALKAKYKEVTGTDF
hMRS-C	845-LMDEVTKQGNIVRELKAQKADKNEVAEVAKLLDLKKQLAVAEGK
hWRS-N	12-LFNSIATQGEIVRSLKAGNASKDEIDSAVKMLVSLKMSYKAAAGEDYK
boWRS-N	17-LFHSIAAQGELVRLDKARNAKDEIDSAVKMLLSLKTSYKAATGEDYK
rWRS-N	14-QELFSSIAAQGELVKSLEKARKAPKEIDSAVKMLLSLKTSYKAMGEDYK
mWRS-N	16-LFNSIATQGEIVRSLKAGNAPKDEIDSAVKMLLSLKMSYKAAMGEYK
hHRS-N	3-ERAALVLELVKLQGEVVRGLKQQKASAELEEEVAKLLKLLKAQ
haHRS-N	13-SRHRLVVRGLKQQKASADQIEEVEVAKLLKLLKAQ
hGRS-N	17-VRQQGDLVVRKLEKDKAPQVDVDAVAEL
bGRS-N	17-VKEQGDVLRKLEKKAPEIDIKKAVAEI
CONSENSUS	...QGE.VR.LK..KA....I...V..L... D I V

Fig. 4. EPRS의 internal tandem repeats와 homologous motifs의 sequence 비교. Human에서는 3 repeats, *Drosophila*에서는 6 repeats가 EPRS의 internal region에 위치한다. Internal tandem repeats와 homology가 높은 sequence들이 다른 ARS의 N-, C-terminal 부위에서도 존재한다. h, Human; d, *Drosophila*; bo, Bovine; r, Rabbit; m, Mouse; ha, Hamster; b, *Bombix*; EPRS, Glutamyl-Prolyl-RS, MRS, Methionyl-RS; WRS, Tryptophanyl-RS; HRS, Histidyl-RS; GRS, Glycyl-RS.

hIRS-CR1	1100-GVLLLENPKGDNRLDLLKLSVVTISIFGVKNTLAVFHDTEIQNQTD---LLSLSGKTLCVTAG
hIRS-CR2	1196-GTLLLENPLGQNGLTHQGLLYEAAKVFGLRSRKLKLFLENETQTEITEDI PVKTLNMQTVVSVL
CONSENSUS	G.LLLENP.G.N.L...L.....FG....L..F..ET..Q..T.....L..KT..V...

Fig. 5. Human IRS C-terminal extension에 존재하는 repeated sequence. C-terminal의 double repeats에는 LLENP의 hexapeptide가 N-terminal 부위에 존재한다. h, Human; CR1, C-terminal repeat 1; CR2, C-terminal repeat 2; IRS, Isoleucyl-RS.

3.4. Isoleucyl-tRNA synthetase (IRS)

자가 면역 질환인 polymyositis와 dermatomyositis에서는 A(Alanyl)RS, GRS, HRS, IRS, TRS에 해당하는 ARS가 자가항체에 대한 antigen으로 발견된다(Targoff, 1990A; Targoff, 1990B; Miller, 1990). 많은 자가항원의 단백질 2차 구조 분석에 의하면 높은 비율의 charged 아미노산과 multiple heptad repeats를 갖는 amphiphilic α -helix의 long stretch에 의해서 형성되는 coiled-coil 구조가 많이 나타나는데, 그러한 coiled-coil 구조가 IRS의 862-899 아미노산 부위에서 발견되었다(Nichols, 1995; Shiba, 1994). IRS의 C-terminal extension에 나타나는 특징은 약 90 아미노산의 motif가 두 번 연속 나타나는 것으로 이 반복 구조간에는 아미노산에

있어서 35%와 59% similarity를 나타내며 예상되는 2차 구조에서는 α -helix와 β -sheet 뿐만 아니라 basic 아미노산의 cluster도 포함한다(Fig. 5). 여러 ARS의 N-terminal extension 부분이나 internal repeat들이 다중단백질 복합체(multi-tRNA synthetase complex)의 형성에 필요하다고 예상되어지는 것처럼 IRS의 C-terminal double repeat 부분도 complex의 형성에 관여할 것이라고 기대되었으며 실제로 이 부위가 EPRS의 internal tandem repeated sequence와 결합함이 보고 되었다(Rho, 1996).

4. ARS들의 특이적 기능

ARS들은 기본적인 aminoacylation 외에 다른 여러 가지 기능들도 수행한다고 알려져 있는데 이

러한 부수적 기능들은 ARS가 세포내에서 조절자적 기능을 수행할 가능성을 제시한다. RRS는 ubiquitin-, ATP-dependent proteolysis 과정에서 필요로 하는 aminoacyl-tRNA(Arginyl-tRNA)의 합성 기능을 수행하여 세포내 proteolysis 과정에 관여한다(Ferber, 1987). KRS, FRS, TRS, SRS들은 2개의 ATP를 사용하여 diadenosine tetraphosphate (AppppA)라는 signal nucleotide를 합성하는 것으로 알려졌으며 이러한 물질은 DNA 복제를 활성화한다(Wahab, 1985; Dang, 1989). 따라서 ARS들은 세포질에서 단백질의 합성을, 핵에서는 DAN 복제를 활성화 함으로써 핵과 세포질의 주요 과정을 동시에 조절할 것으로 추측할 수 있다. Polymyositis, dermatositis 등의 자가 면역 질환에서 여러 ARS(ARS, GRS, HRS, IRS, WRS)들에 대한 항체가 발견되며(Targoff, 1990A; Raben, 1994) antisynthetase syndrome이라는 증상을 나타내고 있다(Love, 1991). MRS는 editing mechanism의 일부로서 cysteine thiolactone 합성을 촉매하며(Jakubowski, 1992) WRS의 합성은 α -, γ -interferon에 의해서 선택적으로 촉진된다(Rubin, 1991; Seegert, 1994). VRS는 단백질합성 과정 및 cytoskeleton 형성 등에 밀접히 관련되어 있는 elongation factor와 complex를 이루는 것으로 알려져 있다(Motorin, 1988; Bec, 1989). ARS와 elongation factor의 결합에 관한 기능적 이유는 아직 확실치 않으나 단백질합성의 효율성과 조절 기작을 제공하는 것이 아닌가 생각하고 있다. VRS는 redox potential에 의해 활성이 변화하며(Black, 1986, 1993) KRS의 경우 HIV의 조절 단백질인 vpr에 의해 활성이 저하됨이 보고되었다(Stark, 1998). ARS중 일부가 nuclear localization되는 것이 보고되었는데(Popenko, 1994) 이러한 현상의 기능적 이유는 아직 이해하고 있지 못하지만 핵내에서 전사나 splicing 과정의 조절자로서 역할을 수행할 것으로 예상하고 있다. 몇몇 ARS들이 세포내에서 multiple form으로 존재하는 것이 보고되었으나(Deutscher, 1982; Vellekamp, 1985; Tolstrup, 1995) 이 역시 아직 그 기능적인 이유를 찾지 못하고 있다. 이러한 multiple form들은 세포의 분화, 발생 과정에서 각각 다른 조절자적 기능을 수행하거나 외부의 신호에 대하여 다르게 반응하

는 것이 아닐까 생각하고 있다. 그밖에 ARS 중에는 casein, tyrosine, serine/threonine kinase 등에 의해 인산화되며 ARS들은 활성에 변화를 나타내었다(Pendergast, 1985, 1987). 이러한 연구 보고들은 ARS의 전사 및 활성을 조절하는 기작이 존재함을 시사한다.

5. 기타 ARS들의 특이 구조

세포내에서 multi-tRNA synthetase complex 형성에 관여하지 않는다고 알려진 ARS에서도 여러 가지 특이 구조가 발견된다. WRS, HRS, GRS의 N-terminal에서는 EPRS의 internal tandem repeats와 유사한 sequence가 발견되었다(Fett, 1991; Cerini, 1991). 또한 TRS에서도 N-terminal appended domain이 존재한다(Cruzen, 1991). SRS에는 짧은 lysine-rich C-terminal extension이 존재하는데 그 중 human의 SRS에서 제일 긴 extension이 발견된다(Vincent, 1997). Yeast SRS에서는 C-terminal extension이 결여된 경우 기질에 대한 affinity가 감소하고 불안정해지는 결과를 초래한다(Weygand-Durasevic, 1996). Human과 yeast C(Cysteiny)RS, human Y(Tyrosyl)RS에서도 특이한 C-terminal extension이 존재한다고 보고되었다(Cruzen, 1994; Kleeman, 1997).

6. 결 론

고등생물 ARS들은 원핵세포 생물의 해당 ARS들에 비해 일반적으로 크기가 크며 N-이나 C-terminal 혹은 non-catalytic linker 부위에 활성에 필수적이지 않은 unique polypeptide sequence들을 가지고 있다. 현재 이러한 peptide 부위의 기능과 구조에 대하여서는 이해되고 있지 않으나 이 부위가 ARS의 complex 형성에 관여할 것으로 예상하고 있다. 흥미로운 점은 ARS complex에서 발견되지 않는 non-complex form으로 분류되는 ARS들도 이와 유사한 peptide 부위들을 가지고 있다. 따라서 각 ARS에 존재하는 eukaryotic peptide 부위는 complex 형성을 결정하는 유일한 결정요소라고 믿어지지 않으며 complex 형성에는 각 ARS들의 또 다른 특성들이 작용할 것으로 생각된다.

고등생물에 존재하는 ARS 일수록 그 구조, 기능 및 조절 기작이 다양하여 정확한 이해가 되고 있지 않다. 그러나 이러한 다양성은 진핵 세포의 진화를 통해 단백질의 합성과정인 개체의 다른 여러 대사 과정과 밀접히 연결되기 위한 수단으로 형성되었을 것으로 믿어지며 따라서 고등생물 ARS들이 가지고 있는 특이 구조를 중심으로 그들의 기능을 분석한다면 세포내 complex 형성의 기능적 의미와 단백질 합성 machinery의 실체를 이해하고 나아가 세포의 성장 및 사멸 분화 등을 조절하는 기작과 이들이 어떻게 구조와 기능적으로 연결되어 있는지를 이해하는 데 크게 기여할 것이다.

참 고 문 헌

- Agou, F., Yang, Y., Gesquiere, J. C., Waller, J. P., & Guitter, E. (1995) *Biochemistry* 34, 569-576.
- Bec, G., Kerjan, P., Zha, X. D., & Waller, J. P. (1989) *J. Biol. Chem.* 264, 21131-21137.
- Biou, V., Yaremchuk, A., Yaremchuk, A., Tukalo, M., & Cusack, S. (1994) *Science* 263, 1404-1410.
- Black, S. (1986) *Science* 234, 1111-1114.
- Black, S. (1993) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 191(1), 95-102.
- Cerini, C., Kerjan, P., Astier, M., Gratecos, D., Mirande, M., & Semeriva, M. (1991) *EMBO J.* 10, 4267-4277.
- Cerini, C., Semeriva, M., & Gratecos, D. (1997) *Eur. J. Biochem.* 244(1), 176-185.
- Cirakoglu, B., & Waller, J. P. (1985A) *Biochim. Biophys. Acta* 829, 173-179.
- Cirakoglu, B., & Waller, J. P. (1985B) *Eur. J. Biochem.* 151, 101-110.
- Cruzen, M. E., & Arfin, S. M. (1991) *J. Biol. Chem.* 266(15), 9919-9923.
- Cruzen, A. E., & Arfin, S. M. (1994) *DNA Sequence* 4, 243-248.
- Dang, C. V., & Yang, D. C. H. (1979) *J. Biol. Chem.* 254, 5350-5356.
- Dang, C. V., Yang, D. C. H., & Pollard, D. T. (1983) *J. Cell Biol.* 96, 1138-1147.
- Dang, C. V., & Dang, C. V. (1986) *Biochem. J.* 239, 249-255.
- Dang, C. V., & Traugh, J. A. (1989) *J. Biol. Chem.* 264(10), 5861-5865.
- Deutscher, M. P., & Ni, R. C. (1982) *J. Biol. Chem.* 257, 6003-6006.
- Deutscher, M. P. (1984) *J. Cell Biol.* 99, 373-377.
- Ferber, S., & Ciechanover, A. (1987) *Nature* 326, 808-811.
- Fett, R., & Knippers, R. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 1448-1455.
- Filonenko, V. V. & Deutscher, M. P. (1994) *J. Biol. Chem.* 269, 17375-17378.
- Girjes, A. A., Hobson, K., Philip, C., & Lavin, M. F. (1995) *Gene* 164, 347-350.
- Huang, S., & Deutscher, M. P. (1991) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 180, 702-708.
- Jacobo-Molina, A., Peterson, R., & Yang D. C. H. (1989) *J. Biol. Chem.* 264, 16608-16612.
- Jakubowski, H., & Goldman, E. (1992) *Microbiol. Rev.* 56, 412-429.
- Johnson, D. L., Dang, C. V., & Yang, D. C. H. (1980) *J. Biol. Chem.* 255, 4362-4366.
- Kerpolla, T., & Curran, T. (1991) *Nature(London)* 340, 568-571.
- Kisselev, L. L., & Wolfson, A. D. (1994) *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 48, 83-142.
- Kleeman, T. A., Wei, D., Simpson, K. L., & First, E. A. (1997) *J. Biol. Chem.* 272, 14420-14425.
- Lazard, M., Mirande, M., & Waller, J. P. (1985) *Biochemistry* 24, 5099-5106.
- Lazard, M., & Mirande, M. (1993) *Gene* 132, 237-245.
- Love, L. A., Leff, R. L., Fraser, D. D., Targoff, I. N., Dalakas, M. C., Plotz, P. H., & Miller, F. W. (1991) *Medicine(Blatimore)* 70, 360-374.
- Lupas, A. (1996) *TIBS* 21, 375-382.
- Miller, F. W., Waite, K. A., Biswas, T., & Plotz, P. H. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 9933-9937.
- Mirande, M., Cirakoglu, B., & Waller, J. P. (1983) *Eur. J. Biochem.* 131, 163-170.
- Mirande, M., Le Corre, D., Louvard, D., Reggio,

- H., Pailliez, J. P. & Waller, J. P. (1985A) *Exp. Cell Res.* 156, 91-102.
- Mirande, M., Le Corre, D., & Waller, J. P. (1985B) *Eur. J. Biochem.* 147, 281-289.
- Mirande, M., & Waller, J. P. (1988) *J. Biol. Chem.* 263(34), 18443-18451.
- Mirande, M. (1991) *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 40, 95-142.
- Mirande, M., Lazard, M., Martinez, R., & Latreille, M. T. (1992) *Eur. J. Biochem.* 203, 459-466.
- Motorin, Y. A., Wolfson, A. D., Orlovsky, A. F., & Gladilin, K. L. (1988) *FEBS Lett.* 238, 262-264.
- Nicols, R. C., Raben, N., Boerkoel, C., & Plotz, P. H. (1995) *Gene* 155, 299-304.
- Norcum, M. T. (1989) *J. Biol. Chem.* 264, 15043-15051.
- Norcum, M. T. (1991) *J. Biol. Chem.* 266, 15398-15405.
- Norcum, M. T., & Warrington, J. A. (1998) *Protein Science* 7, 79-87.
- Pailliez, J. P., & Waller, J. P. (1984) *J. Biol. Chem.* 259, 15491-15496.
- Pendergast, A. M., & Traugh, J. A. (1985) *J. Biol. Chem.* 260(21), 11769-11774.
- Pendergast, A. M., Venema, R. C., & Traugh, J. A. (1987) *J. Biol. Chem.* 262(13), 5939-5942.
- Pollard, J. W., Galpine, A. R., & Clemens, M. J. (1989) *Eur. J. Biochem.* 182, 1-9.
- Popenko, V. I., Ivanova, J. L., Cherny, N. E., Filonenko, V. V., Beresten, S. F., Wolfson, A. D., & Kisselev, L. L. (1994) *Eur. J. Cell Biol.* 65(1), 60-69.
- Raben, N., Nichols, R., Dohlman, J., Mcphie, P., Sridhar, V., Hyde, C., Leff, R., & Plotz, P. (1994) *J. Biol. Chem.* 269(39), 24277-24283.
- Rho, S. B., Lee, K. H., Kim J. W., Shiba, K., Jo, Y. J. & Kim, S. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93, 10128-10133.
- Rho, S. B., Lee, J. S., Jeong, E. J., Kim, K. S., Kim, Y. G., & Kim, S. (1998) *J. Biol. Chem.* 273, 112676-11273.
- Roise, D., Horvath, S. J., Tomich, J. M., Richards, J. H., & Scharz, Z. (1986) *EMBO J.* 5, 1327-1334.
- Rubin, B. Y., Anderson, S. L., Xing, L., Powell. R. J., & Tate, W. P. (1991) *J. Biol. Chem.* 266(36), 24245-24248.
- Seegert, D., Strehlow, I., Klose, B., Levy, E. E., Schindler, G., & Decker, T. (1994) *J. Biol. Chem.* 269, 8690-8595.
- Shiba, K., Suzuki, N., Shigesada, K., Namba, Y., Schemmel, P., & Tetsuo, N. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 7435-7439.
- Sihag, R. K., & Deutscher, M. P. (1983) *J. Biol. Chem.* 258, 11846-11850.
- Sivaram, P., & Deutscher, M. P. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 3665-3669.
- Stark, L. A., & Hay, R. T. (1998) *J. Virology* 72, 3037-3044.
- Targoff, I. N. (1990A) *J. Immunol.* 144, 1737-1743.
- Targoff, I. N. (1990B) *Am. J. Med.* 88, 241-251.
- Tolstrup, A. B., Bejder, A., Fleckner, J., & Justesen, J. (1995) *J. Biol. Chem.* 270(1), 397-403.
- Vellekamp, G., Shiag, R. K., & Deutscher, M. P. (1985) *J. Biol. Chem.* 260, 9843-9847.
- Vellekamp, G., & Deutscher, M. P. (1987) *J. Biol. Chem.* 262, 9927-9930.
- Vincent, C., Tarbouriech, N., & Hartlein, M. (1997) *Eur. J. Biochem.* 250, 77-84.
- Wahab, S. Z., & Yang, D. C. H. (1985) *J. Biol. Chem.* 260, 5286-5289.
- Weygand-Durasevic, I., Lenhard, D., Filipic, S., & Soll, D. (1996) *J. Biol. Chem.* 271(5), 2455-2461.
- Yang, D. C. H. (1996) *Current Topics in Cellular Regulation* 34, 101-136.