

염색체 말단부위

포천중문의과대학교 의학부 생화학교실

이 미 형 · 서 동 철

= Abstract =

Back to the Ends: Chromosomal DNA

Mi-Hyung Lee, M.S. and Dongchul Suh, Ph.D.

Department of Biochemistry, College of Medicine, Pochun CHA University, Bungdang, Korea

Nucleic acids transfer the genetic information for serving a central biological purpose. The nucleic acids are polymers of nucleotides and they are mainly ribonucleic acid(RNA) and deoxyribonucleic acid(DNA). The nucleotides are stoichiometrically composed of five-carbon sugars, nitrogenous bases, and phosphoric acids. The chemistry of nucleic acids and characteristics of different genomes are described for further study. Most of DNA genomes tend to be circular including bacterial genomes and eukaryotic mitochondrial DNA. Eukaryotic chromosomes in cells, in contrast, are generally linear. The ends of linear chromosomes are called telomeres. The genomes of different species, such as mammals, plants, invertebrates can be compared with the chromosome ends. The telomeric complex allows cells to distinguish the random DNA breaks and natural chromosomal ends. The very ends of chromosomes cannot be replicated by any ordinary mechanisms. The shortening of telomeric DNA templates in semiconservative replication is occurred with each cell division. The short telomere length is critically related to aging, tumors and diseases. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2008;12:1-10)

Key Words : Chromosomal ends, Telomeric DNA, Mitochondrial genome

서 론

건강한 삶, 안정적 죽음 그리고 시간에 따라 진행되는 노화는 인간이면 누구나 보편적으로 겪어야 하는 과정이다. 이런 삶의 과정 중에서 2007년 Grillari 등[1]의 보고대로 유전자 손상, 그 외의 산화성 노화[2, 3], 노쇠로 인한 장기 및 조직의 기능저하[4, 5]는 삶의 질을 떨어뜨려 행복한 삶을 누릴 수 없게 하는 주요 장애 요인이다. 적지 않은

사람들에게는 나이에 따라서 여러 장기별 종양[6, 7], Colorado 등[8]의 의해 보고된 세포노쇠성 암 발현, 세포내 유전자 손상 및 변이에 따른 퇴행성 신경질환[9-12], 생명 유지를 위한 최후의 선택으로 행한 장기 이식에 대한 이식거부 반응[13, 14] 등으로 고생하는 불행을 겪기도 한다. 이들 대부분의 현상에는 유전물질이 직접 혹은 간접적으로 관여한다고 알려져 있다.

유전물질은 뉴클레오타이드(nucleotide)라고 불리는 기본 구조물을 바탕으로 핵산인 DNA 그리고 RNA로 구성된다. DNA는 이중나선 구조이면서 상보적이며 반대 방향으로 위치한 가닥(strand) 구조로 밝혀진, 생명 현상의 중심적 물질이면서도 그 물질 자체만 놓고 볼 때에는 생명력이 없고 활

접수: 2008년 3월 28일, 승인: 2008년 3월 31일
책임저자: 서동철, 경기도 성남시 분당구 야탑동 222
포천중문의과대학교 의학부 생화학교실
Tel: 031)725-8305 Fax: 031)725-8364
E-mail: dcsuh@hanmail.net

성이 가장 낮은 화합물로 알려져 있다[15, 16]. 이들의 구조는 어떠하며 어떻게 이런 화학 분자들이 뉴클레오타이드 서열의 형태로 생물학적인 정보를 담고 있는지를 우선 이해할 필요가 있다. 이와 같은 내용을 단순화하여 Fig. 1의 예로 나타낼 수 있다. 이들 유전정보가 어떻게 제대로 보존되고 전달되며 이런 기능들을 수행할 때와 혹은 제대로 수행되지 못했을 경우 등을 비교해 볼 필요가 있다. 통상적으로 하등하다고 여겨지는 세균과 같은 원핵생물(prokaryote)과 사람이나 동물등의 고등 생물인 진핵생물(eukaryote)의 DNA가 모두 동일한 화학 원소등으로 구성되어 있다. 이들은 대체로 동일하게 이용 가능하며 유사한 기작으로 복제(replication) 될 수 있다는 흥미로운 사실이 곧잘 잊혀지는 까닭에, 본 논문을 통하여 유전물질에 대한 주요 특징 및 현상들을 다시금 상기해 보고자 한다.

본 론

1. 염색체 DNA

사람을 비롯한 생명체들은 여러 대사작용을 수행하는데 있어서 유전자 복제와 기능성 단백질의 생산이라는 두 가지 과제를 부여받게 된다. 이런 과정 중에 노화 현상은 필연적으로 일어나며 시간의 흐름에 따라, 세포내 주요 DNA에 대한 직접적 혹은 간접적인 손상들이 누적되면서 더욱 가속화된다 [1, 17]. 최근 2007년 Gorbunova 등[18]은 DNA손상에 대한 대표적인 복구(repair) 기전들을 보고하면서 노화와의 연관성을 시사하고 있다. 동물 및 사람의 세포내의 주요 지놈(genome)을 구성하는 DNA에는 대체적으로 선형인 염색체 DNA와 구형의 미토콘드리아 DNA로 분류할 수 있다고 알려져 있다[19-22]. 이들 물질이 정확히 복제되는 일이야말로 질병 유발, 노화 현상, 유전체 안정성등 생명 현상에 있어서 Hastie 등[23]의 보고처럼 가장 중요한 사안임에 틀림없다고 해도 과언이 아닐 것이

다. 모든 종류의 지놈(genome)의 중심적인 물질인 뉴클레오타이드는 거의 모든 측면에서 세포의 활동에 관여하는데, 특별히 산화-환원 반응, 에너지 전이, 세포내 신호 전달, 그리고 생합성 반응들에 참여한다. 뉴클레오타이드의 고분자들인 핵산으로서 DNA와 RNA는 유전 정보의 번역과 저장에 가장 중요한 물질들이다. 뉴클레오타이드와 핵산들의 이중나선 구조(double-stranded structure)는 매우 중요하게 안정성 유지에 기여하고 스스로 촉매의 기능을 수행한다고 한다[16, 24]. 뉴클레오타이드 서열의 형태가 실제 언어처럼 생물학적 정보를 어떻게 담게 되는지를 Fig. 1에서 상징적인 예로 나타내고 있다. DNA의 두 가닥은 역평행(antiparallel)의 화살표시로 구분되며, 각각의 가닥(strand)은 오른쪽 방향으로 감겨진 나선형이다. 가운데 부분의 염기들은 수소결합의 비공유결합으로 쌍(pair)을 형성하면서 전체적인 구조의 안정성을 꾀한다. 각각 네 가지 종류로 구성되는 염기는 영문 알파벳(alphabet)과 같이 유전적 정보를 지니기도 한다 (Fig. 2B). 예를 들어서 Fig. 1에서 표현된 ‘이상한 나라의 엘리스(Alice in wonderland)’에 나오는 귀절을 인용해 보도록 하자: ‘내가 본 그것이 고양이였나요? (Was it a cat I saw?)’ 라는 의미를 염기

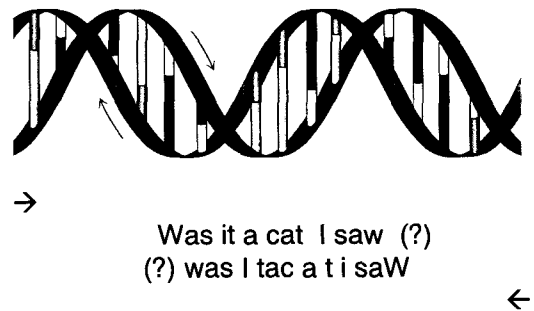


Fig. 1. Two DNA strands form a double helix. The base pairs in hydrogen bonding represent as vertical bars. The sugar-phosphate backbones are linked by the phosphodiester bonds. As the sequence in the upper strand denotes a certain meaning (“Was it a cat I saw?”), the sequence in the lower strand goes the opposite way (“?was I tac ati saW”) since these are antiparallel and complementary.

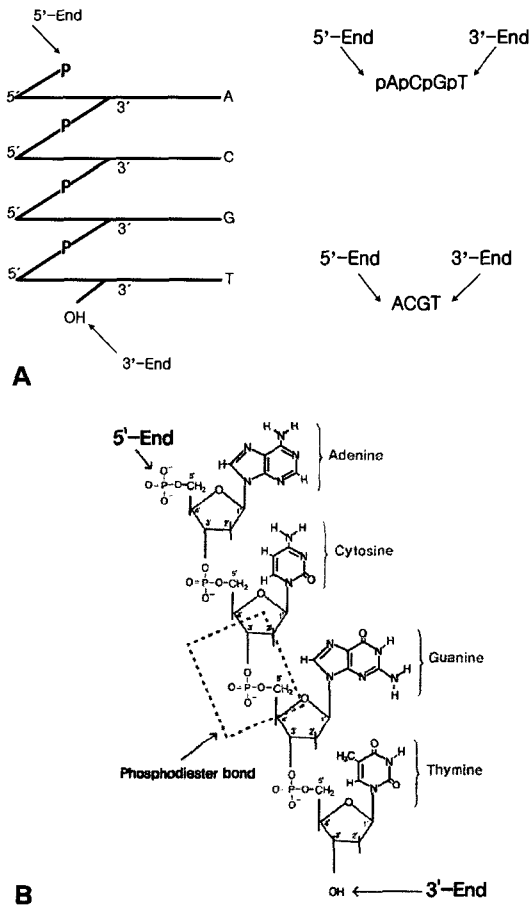


Fig. 2. DNA backbone of a tetranucleotide. (A) The DNA chain is written in a simplified form that emphasizes the phosphate-ribose backbone. The bases written in 5'-3' direction representing the simplest form by excluding the phosphates. (B) The chemical structure of a 2'-deoxyribose tetranucleotide. This is a segment of a polynucleotide chain written in the 5'-3' direction. The DNA chain can be linked with more nucleotides at the 5'- and 3'-ends. Each phosphate group contains one negative charge and four different kinds of bases are linked to 2'-deoxyribose sugar molecules.

배열을 대신해서 나타내 본 것이다. 즉 한 가닥에 쓰여진 내용이 반대 방향(antiparallel)의 아래 가닥에서는 거꾸로 읽힐 수 있다. DNA 이중나선의 염기배열로 표현된 유전정보는 한 가닥을 왼쪽에서부터 읽으나 또 다른 가닥을 오른쪽에서부터 읽으나 같은 내용으로 쓰여진 역방향 구성이라는 것이다(Fig. 1). 이와 같이 DNA는 아날로그가 아닌 디

지털 방식의 언어로 쓰여 있으나, 실제로 이중나선 중 유전 정보를 발현시킬 수 있는 가닥은 mRNA로 전사(transcription)되는 의미가닥(sense strand) 뿐이고, 나머지 다른 가닥은 단지 상보적인 염기배열을 지니게 된다.

2. 유전 물질의 구성

유전물질은 모든 생명체에 있어서 지난 오랜 동안 거의 실수나 변이없이 똑같은 정보, 같은 길이, 같은 구조, 같은 조성은 물론 같은 양으로 전해져 내려오고 있다. 동일한 형질과 모습 등을 유지할 수 있게 하고, 생장, 분화 및 성장을 통해 계속해서 동일하게 유전물질을 만들며 발현시키고, 이런 와중에 노화 및 개체의 질환 유발과 같은 부수적인 현상들이 수반된다[25, 26]. 세포들의 구조와 대사 작용의 활성은 아미노산, 탄수화물, 지질, 뉴클레오타이드(nucleotide)와 그들의 고분자 형태들을 포함하는 공통적인 화학분자들에 의해 유지된다. 각 화학물은 화학적인 구성, 다른 분자들과의 상호작용, 그리고 생리적인 기능에 의해서 설명될 수 있다. 생체 분자인 뉴클레오타이드와 그들의 고분자 물질인 핵산(nucleic acids)에 대한 특징을 알아 보고자 한다.

우선 유전물질의 간단한 표기 방식을 소개하는 것으로 DNA에 관한 기억을 되살려 보자면 인간유전체(HGP) 규명에서도 편리하게 적용되었던 방식으로서, 유전물질의 공통 부분 및 골격은 단순화하면서 특징적 차이를 나타내는 염기(base)의 종류로 표시할 수 있다[16, 24]. 이와 같이 표현할 수 있는 짧은 길이의 염기 배열(oligonucleotide sequence)을 Fig. 2A에서 여러 방식으로 나타내고 있다. 핵산의 도식적 표시 방식인 5'd(ACGT)을 한쪽 가닥의 형태로서, 라이보스는 수평선으로 각각의 염기는 영문 알파벳의 형태로 표시하고(Fig. 2A), 인산(phosphate, P)이 결합된 인산결합(phosphodiester)의 골격(backbone)을 나타내며 공통적인 라이보스 및 인산을 생략하여 염기만으로 표시한 것이다. 이는 간단하면서도 널리 사용되는 염

기 배열 표시 방법이기도 하다. 또한 Fig. 2B에서는 좀 더 구체적으로 테트라 디옥시라이보 뉴클레오타이드(tetradeoxyribonucleotide) 즉 아데닐(adenyl)-3',5'-시티딜(cytidyl)-3',5'-구아닐(guanyl)-3',5'-티미데이트(thymidylate)를 나타낸 것이다. 모두 네 가지의 염기가 윗쪽의 5'과 아랫쪽의 3' 방향으로 포스포다이에스테르(phosphodiester)의 공유결합으로 연결되는 모습을 한 가닥위에 표시하였다. 염기는 위에서 아래로 아데닌(adenine), 사이토신(cytosine), 구아닌(guanine), 타이민(thymine)의 순서로 결합된 모습이며 각각의 구조를 Fig. 2B에 표시하고 있다. 특히 RNA와 달리 DNA에는 당 구조의 경우 2'-OH 대신 2'-deoxy-H 기로 라이보스(ribose)가 구성된다는 차이가 있다.

3. DNA 특성 및 반응

대부분 반복적인 염기 배열을 지니는 DNA의 특성을 이용하여, 짧은 길이로 구성된 DNA는 핵산구조, 유전자 발현, 결합 길이 규명, 항암제 결합 및 특이한 DNA 특성 규명등 여러 연구에서 진행되었다[27-30]. 뉴클레오타이드는 RNA 및 DNA와 같은 고분자(polymers)를 만들기 위하여 서로 공유결합으로 연결된다(Fig. 2B). 이런 폴리뉴클레오타이드(polynucleotide)의 인산들 때문에 핵산은 전체적으로 산성을 띠게 된다. 그래서 생체내 pH조건에서 핵산은 많은 음이온을 갖는다. 각 뉴클레오타이드 사이의 결합은 포스포다이에스테르 결합(phosphodiester bond)으로 알려져 있는데, 이것은 인산이 두 개의 라이보스 단위체에 에스터화되었기 때문이다(Fig. 2B). 폴리뉴클레오타이드를 구성하는 각 뉴클레오타이드를 뉴클레오타이드 잔기(nucleotide residue)라고 한다. 마지막 잔기의 C5'에 다른 뉴클레오타이드가 연결되지 않으면 5' 말단(5' terminal)이라 하고, C3'에 다른 뉴클레오타이드가 연결되지 않으면 3' 말단(3' terminal)이라고 한다. 관습적으로 핵산에서 뉴클레오타이드 잔기들의 서열은 Fig. 2B 처럼 왼쪽에서 오른쪽으

로 그리고 5'에서 3'으로 표기된다[31, 32].

1) 유전물질 기본 단위 및 특성

뉴클레오타이드의 염기는 퓨린(purine)이나 피리미딘(pyrimidine)의 유도체로서 일반적인 퓨린은 아데닌(adenine, A)과 구아닌(guanine, G)이고, 피리미딘은 사이토신(cytosine, C), 유라실(uracil, U), 그리고 타이민(thymine, T)이다. Fig. 2B에서 볼 수 있듯이 퓨린은 오탄당(pentose)의 N9 원자에 결합하지만, 피리미딘은 동일한 당의 N1 원자에 결합한다. 유라실은 라이보뉴클레오타이드에서, 타이민은 데옥시뉴클레오타이드에서만 발견된다. 뉴클레오타이드는 8가지 종류가 존재하며, 각자는 적어도 한 개의 인산기가 결합된 당에 질소 성분의 염기로 구성된다[24, 31]. 라이보뉴클레오타이드(ribonucleotide) 혹은 데옥시라이보 뉴클레오타이드(deoxyribonucleotide)에서 하나이상의 인산기가 오탄당의 C3' 혹은 C5' 원자에 결합하면 각각 3'-뉴클레오타이드 혹은 5'-뉴클레오타이드가 된다. 인산기가 없을 때 그 화합물은 뉴클레오사이드(nucleoside)라고 부른다. 그래서 5'-뉴클레오타이드는 뉴클레오사이드-5'-일인산이라고 한다. 모든 유전 물질의 화학 구성분(constituents)은 공통적으로 탄소, 수소, 산소, 질소 그리고 인으로 구성된다. 생명 현상을 지배하는 유전물질의 구성분은 모두 원소 및 화합물로 이루어지며 생물체 종류와는 무관하게 동일하다.

2) RNA와 DNA의 공통점 및 차이점

세포에서 대다수의 뉴클레오타이드는 고분자 형태인 DNA 혹은 RNA로 존재하며 이들의 중요한 기능은 유전 정보의 저장과 정보의 전달이다(Fig. 1). 라이보뉴클레오타이드(ribonucleotide)에서 오탄당은 라이보스(ribose)인 반면에 데옥시라이보 뉴클레오타이드(deoxyribonucleotide, 혹은 데옥시뉴클레오타이드)에서 당은 2'-디옥시라이보스(2'-deoxyribose) 즉, 2; 탄소에 수산화기가 없다[31, 32]. 이는 핵산의 형성 과정 즉 긴 길이의 중합체의 구조를 안정적으로 유지하는데 있어서 디옥시라이보뉴클레오타이드(deoxyribonucleotide)의

경우 더욱 중요하다. 프라임 붙은(?) 번호는 오탄당의 원자에 해당되고, 프라임이 없는 번호는 질소를 가진 염기의 원자를 나타낸다(Fig. 2B). 유전물질의 핵심인 DNA는 온통 음(-)전하를 띤 물질이며 이중나선의 사다리 모양을 갖추고 있는데, 이런 물질과 결합하기 위해서는 몇 가지 방법이 가능하다. 뉴클레오타이드는 우리에게 잘 알려진 RNA, DNA와 같은 고분자를 만들기 위하여 서로 단단한 공유결합으로 연결된다. 핵산들은 뉴클레오타이드의 인산이 이웃하는 라이보스와 3' 과 5' 부위에서 연결된 사슬들이다. 그래서 생체 pH 조건에서 결합 단백질에 둘러 쌓이게 되지만 이런 단백질의 도움없이 노출된 핵산은 많은 음이온을 갖는 다소 특이한 물질인 것도 간과해서는 안되는 특징 중 하나이다.

3) 선형 DNA 와 구형 DNA

유전물질인 DNA는 세균과 같이 단순한 체계를 지닌 원핵생물의 경우 염색체와 플라스미드(plasmid)라 불리는 염색체외(extrachromosomal) 유전자의 구형(circular) DNA로 보유한다. Fig. 3과 Fig. 4에서와 같이 사람 등 고등생물의 경우 선형(linear)과 구형(circular)의 두 가지 형태로 유전

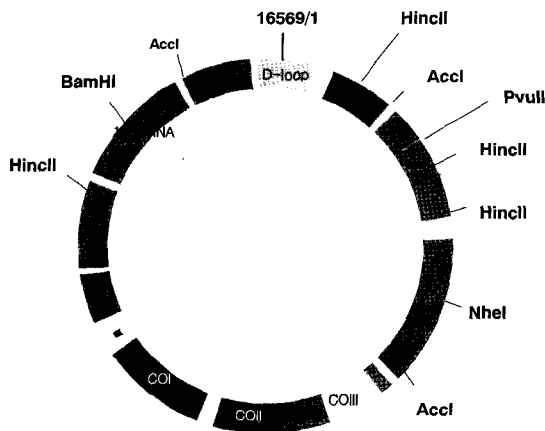


Fig. 3. Human mitochondrial genome. The genome of mitochondria is circular, double-stranded, self-replicating DNA. The internal circles represent the encoded genes. The genes encode 13 proteins, 22 tRNAs, and 2 rRNAs. The restriction map of human mtDNA is schematically indicated as well.

정보를 담고있다. 유전정보는 DNA를 도식화하여 간단한 형태로 염기배열의 특징으로 설명된다(Fig. 2A). 흥미롭게도 사람을 포함한 진핵생물은 유전자가 세포핵에 염색체의 끝이 노출되어 있는 선형(linear) DNA로 구성되어 있고(Fig. 4), 미토콘드리아 유전자는 끝이 노출되지 않고 연속적으로 연결된 형태의 구형(circular) DNA로 존재한다[33, 34].

4. 미토콘드리아 유전자

세포핵 DNA(nuclear DNA)와 구별되는 또 다른 DNA로서, 미토콘드리아 DNA(mtDNA)는 한 세포당 여러 개의 copy로 존재하는 구형(circular)의 이중나선이며 자가 복제능을 지닌다. 미토콘드리아 DNA는 다수의 유전자와 제한효소 절단부위의 특징을 지닌다(Fig. 3). 2007년 Asin-Cayuela 와 Gustafsson [21]에 의하면 mtDNA에서 발견되는 37개의 유전자는 15.6 kbp의 크기이며, 이외에도 약 1kbp 정도의 noncoding 부위를 보유한다. 이들 37개의 유전자는 13개의 필수 폴리펩티드와, 미토콘드리아 단백질 합성에 필수적인 22 tRNA 와 2 rRNA 를 포함한다. 주요 유전자 위치 및 절단효소 부위는 Fig. 3에서 간략히 표시하고 있다. 특히 노화와 관련된 연구 보고가 미토콘드리아의

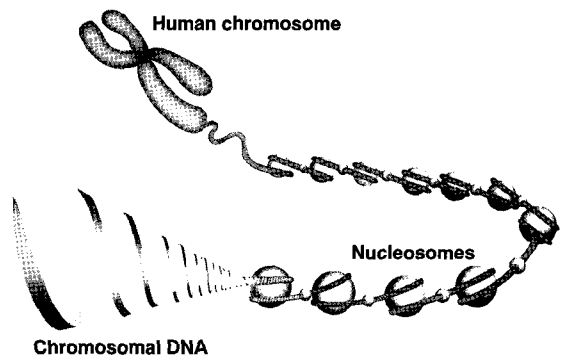


Fig. 4. Human chromosomal DNA in structural organization. Nucleosomes are formed by winding around DNA helix with histone proteins. The ends of eukaryotic chromosomes are known as telomeres. The telomeres are responsible for maintaining genomic stability.

경우 많은 부분을 차지하는 이유는 바로 이 기관이 세포 에너지 대사 및 호흡에 관여하고 있어서 산소와의 반응에 노출되어 있기 때문이다. 2007년 Vermulst 등[34]의 보고에서 새앙쥐(mice)의 경우 산화성 스트레스(oxidative stress)와 노화에 직접 연관된다는 연구 보고가 있었다. 그러나 미토콘드리아 유전자변이가 노화의 직접 원인은 아닐 수도 있다는 결과도 보고되었다[33-35]. 물론 사람의 경우에 직접 적용하기는 어렵지만, 이러한 미토콘드리아 유전자 변이로 파킨슨씨병 같은 질병이 생기고 조로현상(premature aging)과 연관이 될 가능성이 있다.

5. 염색체 말단부위

염색체의 위치로 볼 때 삶과 죽음에 대한 해답이 모든 사람들이 도달하려는 첫째가 아닌 끝씨의 위치에서 그 실마리가 풀릴 수도 있다면 이 또한 재미있는 아이러니가 아닐까 싶다. 생명을 지닌 모든 것들은 다 일정 시간이 지나면 죽게 마련이다. 최근 2007년 Heacock 등[36]은 식물을 포함한 고등 생물들은 세균류와는 달리 다른 종류의 염색체를 지니는데, 그 근본적인 차이는 세균의 경우처럼 둥근 원형의 염색체(circular chromosome)를 지니지 않고 대부분 양쪽 끝이 서로 연결되지 않는 직선형의 염색체(linear chromosome)를 지닌다는 것이다(Fig. 4). 이와 같이 고등 생물들은 직선형의 염색체를 갖게 되어, 결국 각 염색체 끝 부위마다 존재하는 끝씨 부위인 텔로미어(telomere)를 두 개씩 보유하게 된다[36, 37]. 진핵생물 염색체 DNA는(Fig. 4) 생체 내 조건에서 양전하를 띠는 아미노산이 포함된 히스톤(histone)에 의해 효과적인 공간 활용방식의 일환으로서 둥근형태의 솔레노이드(solenoid) 구조를 형성하며 뉴클레오솜(nucleosome) 단위로 염색체를 구성한다. 이들 나선은 물론 이중나선의 DNA 가닥을 단순화하여 나타낸 것이며, 염색체로 연결된 최종 말단부위의 DNA는 직선형의 DNA로서 바로 텔로미어(telomere)라고 불린다.

텔로미어의 중요한 역할은 1999년 Greider [38]의 주장대로 재조합(recombination)이나 접합(fusion), 손상(damage)으로 부터 염색체 말단(chromosome ends)을 보호하는 것이다. 인간의 체세포(somatic cell)에서 텔로미어가 2001년 Blackburn [20]는 노화의 정도를 가리키는 지표라고 하였다. 세포는 분열시 50-200개의 텔로미어 뉴클레오타이드(telomere nucleotide)의 배열을 잃게 된다. 이렇게 텔로미어의 짧아진 길이가 앞으로 세포가 얼마나 더 분열할 수 있는지를 예측할 수 있게 해주는 '세포 분열 시계(mitotic clock)'의 역할을 한다고 볼 수 있다. 또한 충분히 짧아진 텔로미어는 정상세포가 더 이상 분열할 수 없다는 것을 보여준다. 어떻게 텔로미어가 유전자의 안정성(stability)을 제공하고 DNA 파손을 피할 수 있는지를 살펴보면 우선 텔로미어 결합단백질은 염색체 말단부위를 보호하는 역할을 한다[38, 39]. 이들 텔로미어의 상태는 결합단백질의 유무에 따라 감춤(capping)과 노출(uncapping). 상태로 나누어지는데 감춤.상태일 때 텔로미어 단축(shortening)을 방지해 준다. 또한 이들은 말단-말단 접합(end-to-end fusion)을 막아주는 기능을 하는 반면, 텔로미어가 노출되어 있을때는 감춰진 상태와는 달리 텔로미어의 끝자락(termini)이 노출되어 Qiu [40]의 주장대로 염색체 말단부위가 무방비 상태에 놓이게 된다. 텔로미어는 거의 모든 진핵세포 내에 존재하고 이들의 DNA 배열(sequence)은 주로 구아닌-타이민(G-T)의 반복적인 염기로 구성된다. Keller와 Oppenheimer[41]는 텔로미어 길이가 축소되어 더 이상의 세포분열이 일어나지 않을 때 세포가 죽게 된다고 보고하였다. 즉 유전자 복제 과정에서 일반적 DNA 복제 기전과 복제이후의 처리 방식에 따라 텔로미어가 상실된다고 알려져 있다[42-45]. 안타깝게도 우리가 살고 있는 한 치뤄야 할 대가가 바로 텔로미어의 상실인 것이다. 왜냐하면 DNA 복제를 통해서 많은 수의 새로운 세포가 만들어져 공급되어야 하는데 그 와중에 텔로미어는 점차적으로 상실되어 짧아지게 되는 것이다. 바로 이런 이

유로 텔로미어의 길이 변화가 우리 몸의 생체 시계 (Cellular Clock)로 작용할 수 있다고 알려져 있다 [46-48].

6. 진핵생물의 텔로미어

누구나 노화, 건강한 삶, 생명 연장등에 대하여 많은 관심을 쏟고 있다. 이와 관련하여 주목을 받아 온 것이 바로 텔로미어(telomere) 이론이다. 텔로미어의 선형(linear) 구조는 모든 진핵세포에서 일정하게 나타난다. 또한 텔로미어의 전형적인 구조는 구아닌(G)과 타이민(T)염기가 많이 포함된 반복적인 구조를 이루고 있다[49-52]. 텔로미어는 Tetrahymena에서(TTGGGG)_n의 구아닌과 타이민 염기의 반복적인 구조를 갖고, Oxytricha에서는(TTTTGGGG)_n의 구조를 갖는다. Caenorhabditis elegans는 (TTAGGC)_n, 인간이나 쥐 등의 동물은(TTAGGG)_n의 구조를 이루고 있다(Table 1). 텔로미어를 설명하는 데 있어서 핵산 생화학(nucleic acid biochemistry)의 기본적 지식을 용이하게 상기해야 할 필요성을 가질 수 밖에 없는 이유는, 텔로미어가 염색체를 구성하는 중요한 요소이고 끝부분에 위치하고 있으며 핵산의 DNA로 구성되어 있기 때문이다. 진핵생물의 여러 텔로미어는 일정한 길이의 반복적인 배열(sequence)로

구성되며, 이들 배열은 Fig. 2A에서와 같은 방식으로 5'-3'의 방향으로 한쪽 가닥만의 염기로 Table 1에 소개되어 있다. 물론 다른쪽 가닥의 염기배열은 상보적으로 구성된다. 2007년 Groth 등의 보고[53]에 의하면 이들 염색체 DNA와 히스톤 단백질이 결합된 형태로 염색질(chromatin)을 형성하며, 결합과 풀림 과정을 통해서 복제(replication)와 복구(repair) 기전을 수행하기도 한다 (Fig. 4). 건강한 삶과 생명 연장에의 가능성은 의학을 비롯한 여러 분야의 괄목할 만한 발전에서 기인된 것임은 의심할 여지가 없다. 이러한 노력에도 불구하고 암을 비롯한 여러 질병과 이들의 정확한 원인 규명 및 대책은 아직도 다소 미흡한 실정이다. 텔로미어와 같은 특정 DNA 배열에 직접 결합하여 약효를 나타내는 기전이 지속적인 기대를 모으고 있으나 아직까지는 뚜렷한 연구 성과가 이루어지지 않은 편이다. 최근 2008년 Arauzo-Bravo 와 Sarai는[54] 이와 관련하여 DNA와 직접 결합하는 작용에 대한 이론을 보고하였다. 그러나 텔로미어와 직접 반응하는 화합물 및 이들의 구체적인 작용 기전은 아직도 많은 연구를 필요로 한다.

Table 1. Telomeric DNA Sequences in Different Species

Organisms		DNA Sequence (5' to 3')
Vertebrates	Human	TTAGGG
Plants	Arabidopsis	TTTAGGG
Fungi	Oxytricha	GGGGTTTTGGGG
Invertebrates	Bombyx	TTAGG
	Caenorhabditis	TTAGGC
Protozoa	Tetrahymena	TTGGGG

The repeating units of telomere are running 5' to 3' from the left end of the molecule. The sequence represents the telomere DNA in one strand. DNA sequence of the other strand is complementary. Telomeric DNA of all organisms forms the 3' end of the chromosome with short repeats of clustered G residues.

감사의 글

그림 웹디자인을 도와주신 이순형께 감사드리며 본 논문은 과학재단 특정기초연구비(R01-2002-000-00361-0)의 지원을 받았습니다.

참 고 문 헌

- 1) Grillari J, Katinger H, Voglauer R. Contributions of DNA interstrand cross-links to aging of cells and organisms. *Nucleic Acids Res* 2007;35:7566-76.
- 2) Cottrell D, Turnbull D. Mitochondria and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:473-8
- 3) Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, Richardson A, Remmen HV. Trends in oxidative aging theories. *Free Radic Biol Med* 2007;43:

- 477-503.
- 4) Hales CN. Suicide of the nephron. *Lancet* 2001;357:136-7.
 - 5) Caldecott KW. DNA single-stranded break repair and spinocerebellar ataxia. *Cell* 2003; 112:7-10.
 - 6) Kim SH, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: in search of a happy ending. *Oncogene* 2002;21:503-11.
 - 7) DePinho RA, Wong KK. The age of cancer: telomere, checkpoints, and longevity. *J Clin Invest* 2003;111:S9-14.
 - 8) Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 2007; 130:223-33.
 - 9) Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006;443:787-95.
 - 10) Lu T, Pan Y, Kao SY, Li C, Kohane I, Chan J, et al. Gene regulation and DNA damage in the aging human brain. *Nature* 2004;429:883-91.
 - 11) Chinnery PF, Taylor GA, Howell N, Brown DT, Parsons DJ, Turnbull DM. Point mutations of the mtDNA control region in normal and neurodegenerative human brains. *Am J Hum Genet* 2001;68:529-32.
 - 12) Lin MT, Simon DK, Ahn CH, Kim LM, Beal MF. High aggregate burden of somatic mtDNA point mutations in aging and Alzheimer's disease brain. *Hum Mol Genet* 2002;11:133-45.
 - 13) Lechler R, Sykes M, Thomson AW, Turka LA. Organ transplantation-how much of the promise has been realized? *Nat Med* 2005;11: 605-13.
 - 14) Joosten SA, van Ham V, Nolan CE, Borrias MC, Jardine AG, et al. Telomere shortening and cellular senescence in a model of chronic renal allograft rejection. *Am J Pathol* 2003; 162:1305-12.
 - 15) Bell JL. The double helix in clinical practice. *Nature* 2003;421:414-6.
 - 16) Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry* 6th ed. New York: W.H. Freeman & Co. 2007;5-6.
 - 17) Marmett LJ, Plastaras JP. Endogenous DNA damage and mutation. *Trends Genet* 2001; 17:214-21.
 - 18) Gorbunova V, Seluanov A, Mao Z, Hine C. Changes in DNA repair during aging. *Nucleic Acids Res* 2007;35:7466-74.
 - 19) Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, Stansel RM, Bianchi A, Moss H, et al. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell* 1999;97:503-14.
 - 20) Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell* 2001;106:661-73.
 - 21) Asin-Cayuela J, Gustafsson CM. Mitochondrial transcription and its regulation in mammalian cells. *Trends Biochem Sci* 2007;32: 111-7.
 - 22) Krishnan KJ, Greaves LC, Reeve AK, Turnbull D. The ageing mitochondrial genome. *Nucleic Acids Res* 2007;35:7399-405.
 - 23) Hastie ND, Dempster M, Dunlop MG, Thomson AM, et al. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with aging. *Nature* 1990;346:866-8.
 - 24) Kang JB, Ko MJ, Koo YB, Kwon TK, Kim KH, Suh D, et al. *Fundamentals of biochemistry* 2nd ed. Paju: Freedom Academy Pub. Co. 2008;729-31.
 - 25) Bender A, Krishnan K, Morris C, Taylor G, Reeve A, Perry R. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat Genet* 2006;38:515-7.
 - 26) Lee DK, Suh D, Edenberg HJ, Hur MW. POZ domain transcription factor, FBI-1, represses transcription of ADH5/FDH by interacting with the zinc finger and interfering with DNA binding activity of Sp1. *J Biol Chem* 2002;277:26761-8.
 - 27) Suh D, Wilson III DM, Povirk LF. 3'-Phosphodiesterase activity of human apurinic/apyrimidinic endonuclease at DNA double-strand break ends. *Nucleic Acids Res* 1997; 25:2495-500.
 - 28) Suh D, Povirk LF. Mapping of the cleavage-associated bleomycin binding site on DNA with a new method based on site-specific blockage of the minor groove with N2-isobutyrylguanine. *Biochemistry (US)* 1997;36: 4248-57.

- 29) Suh D, Oh YK, Hur MW, Ahn B, Chaires JB. Daunomycin binding to deoxypolynucleotides with alternating sequences: complete thermodynamic profiles of heterogeneous binding sites. *Nucl Nucleic Acids* 2002;21:637-49.
- 30) Lee JA, Suh D, Kang JE, Kim MH, Park H, Lee MN. et al. The transcriptional activity of Sp1 is regulated by molecular interactions between the zinc finger DNA binding domain and the inhibitory domain with corepressors, and this interaction is modulated by MEK. *J Biol Chem* 2005;280:28061-71.
- 31) Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR, Lippincott's illustrated reviews: Biochemistry 3rd ed. New York:A Wolters Kluwer Co. 2005; 400-1.
- 32) Lieberman M, Marks AD, Smith C. Essentials of medical biochemistry: a clinical approach. New York : Wolters Kluwer Co. 2007; 132-7.
- 33) Khrapko K, Vijg J. Mitochondrial DNA mutations and aging: a case closed? *Nat Genet* 2007;139:445-6.
- 34) Vermulst M, Bielas J, Kujoth G, Ladiges W, Rabinovitch P, et al. Mitochondrial point mutations do not limit the natural lifespan of mice. *Nat Genet* 2007;39:540-3.
- 35) Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrin JN. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature* 2004;429:417-23.
- 36) Heacock ML, Idol RA, Friesner JD, Britt AB, Shippen DE. Telomere dynamics and fusion of critically shortened telomeres in plants lacking DNA ligase IV. *Nucleic Acids Res* 2007;35:6490-500.
- 37) Zubko MK, Guillard S, Lydall D. Exo1 and RAD24 differentially regulate generation of ssDNA at telomeres of *Saccharomyces cerevisiae* cdc13-1 mutants. *Genetics* 2004;168: 103-15.
- 38) Greider CW. Telomeres do D-loop-T-loop. *Cell* 1999;97:419-22.
- 39) Chu G. Double strand break repair. *J Biol Chem* 1997;272:24097-100.
- 40) Guo Q, Lu M. Adenine affects the structure and stability of telomeric sequences. *J Biol Chem* 1992;267:15293-300.
- 41) Keller TJ, Oppenheimer NJ. Enhanced bleomycin-mediated damage of DNA opposite charged nicks. a model for bleomycin-directed double strand scission of DNA. *J Biol Chem* 1987;262:15144-50.
- 42) Lansdorp P, Verwoerd N, Rijke F, Dragowska V, Little P, et al. Heterogeneity in telomere length of human chromosomes. *Human Mol Genet* 1996;5:685-91.
- 43) Sfeir A, Chal W, Shay J, Wright W. Telomere-end processing: the terminal nucleotides of human chromosomes. *Mol Cell* 2005; 18:131-8.
- 44) Keys B, Serra V, Saretzki G, von Zglinicki T. Telomere shortening in human fibroblasts is not dependent on the size of the telomeric-3'-overhang. *Aging Cell* 2004;3:103-9.
- 45) Makarov V, Hirose Y, Langmore J. Long G tails at both ends of human chromosomes suggest a C strand degradation mechanism for telomere shortening. *Cell* 1997;88:657-66.
- 46) Harley CB. Telomere loss: mitotic clock or genetic time bomb? *Mutat Res* 1991;256:271-82.
- 47) Carr AM. Beginning at the end. *Science* 2003;300:1512-3.
- 48) Neidle S, Parkinson G. Telomere maintenance as a target for anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:383-93.
- 49) Takahashi H, Okazaki S, Fujiwara H. A new family of site-specific retrotransposons, SART1, is inserted into telomeric repeats of the silkworm, *Bombyx mori*. *Nucleic Acids Res* 1997;25:1578-84.
- 50) Wicky C, Villeneuve AM, Lauper N, Codourey L, Tobler H, Muller F. Telomeric repeats (TTAGGC)_n are sufficient for chromosome capping function in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:8983-8.
- 51) Zakian VA. Telomeres: beginning to understand the end. *Science* 1995;270:1601-7.
- 52) Park HK, Suh D, Hyun M, Koo HS, Ahn B. A DNA repair gene of *Caenorhabditis elegans*: a homolog of human XPF. *DNA Repair (Amst)* 2004;3:1375-83.
- 53) Groth A, Rocha W, Verreault A, Almouzni

이미형 · 서동철 : 염색체 말단부위

G. Chromatin challenges during DNA replication and repair. *Cell* 2007;128:721-33.

54) Arauzo-Bravo MJ, Sarai A. Indirect readout

in drug-DNA recognition: role of sequence-dependent DNA conformation. *Nucleic Acids Res* 2008;36:376-86.