

보도자료



서울대학교
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	즉시 보도
	2024. 8. 21.(수)
문의	연구책임자 약학대학 이주용 교수(02-880-2477) / 교신저자
	연구진 최서리 (한국과학기술연구원 박사 후 연구원) / 제1저자

■ 제목/부제

제목	Meis1 전사 인자의 표적 DNA 염기서열 인식 메커니즘 규명
----	-------------------------------------

■ 요약

연구 필요성	전사 인자는 생명체의 단백질을 발현하는 전사과정을 제어하는 역할을 담당하고 있으며 각종 암과 유전자 발현과 관련된 질환의 원인이 되는 단백질임. DNA와 전사 인자의 3차원 구조 연구는 많이 보고되었지만 염기서열 선택성 연구는 거의 없음. 따라서 전사 인자의 표적 DNA 인식 메커니즘 규명은 생명체의 전사 조절 과정을 이해하는 매우 중요한 기초 연구임.
연구성과/기대효과	본 연구팀은 인간 전사 인자인 Meis1의 비선택적 결합을 확인하고, 그 안에 포함된 선택적 결합에 의한 결과만을 정확히 추출하여 Meis1의 염기서열 인식 메커니즘을 제시함. 본 연구결과는 생명과학 전 분야에서 비선택적 결합에 의해 발생할 수 있는 해석의 오류를 방지하여, DNA-단백질 상호작용 연구 분야의 발전에 중요한 기여할 것으로 기대함.
Abstract	Our study reveals how human transcription factor Meis1 interacts with DNA using NMR and molecular dynamics simulation. Meis1 binds non-specifically its L1- α 1 region to the DNA backbone, then achieves specific binding when it finds its target sequence.
Journal Link	https://www.nature.com/articles/s41467-024-51297-7

■ 본문

□ 연구 개요 및 필요성

- 전사 인자는 유전자 발현을 조절하는 데 중요한 기능을 수행하며, 이로 인해 생명체의 단백질 합성 및 기능이 정밀하게 조절됨. 전사 인자는 특정 DNA 염기서열에 결합하여 전사 과정의 시작을 촉진하거나 억제하는 역할을 함. 그러나 현재까지의 연구는 주로 전사 인자의 3차원 구조와 그 상호작용에 초점을 맞추어왔으며, 전사 인자가 DNA의 특정 염기서열을 선택적으로 인식하는 메커니즘에 대한 연구는 상대적으로 부족함.
- 특히, 인간 전사 인자 Meis1은 여러 암 및 유전자 발현 관련 질환에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있음에도 불구하고, Meis1의 염기서열 선택성과 메커니즘에 대한 구체적인 연구는 미비한 상태임. Meis1이 특정 DNA 염기서열을 어떻게 인식하고 결합하는지를 이해하는 것은 전사 조절 과정의 기본 원리를 밝혀내고, 이를 통해 보다 정확한 생명과학 연구를 수행하는 데 필수적임. 또한, 이러한 연구는 **다양한 질병의 기전을 이해하고, 효과적인 치료법 개발에 기여할 수 있는 중요한 기초 자료를 제공할 수 있음.**

□ 연구 내용

- 서울대학교 약학대학 이주용 교수 연구팀은 경상대학교 화학과 이준화 교수 연구팀, 한국과학기술연구원의 김낙균 박사 연구팀, 한국기초과학지원연구원의 류경석 박사 연구팀과의 공동연구를 통해서 전사 인자 단백질과 DNA 사이의 상호작용 메커니즘을 규명하여 *Nature Communications*지(인용지수=14.7)에 "Molecular basis of facilitated target search and sequence discrimination of TALE homeodomain transcription factor Meis1"이라는 제목으로 연구결과를 게재하였음.

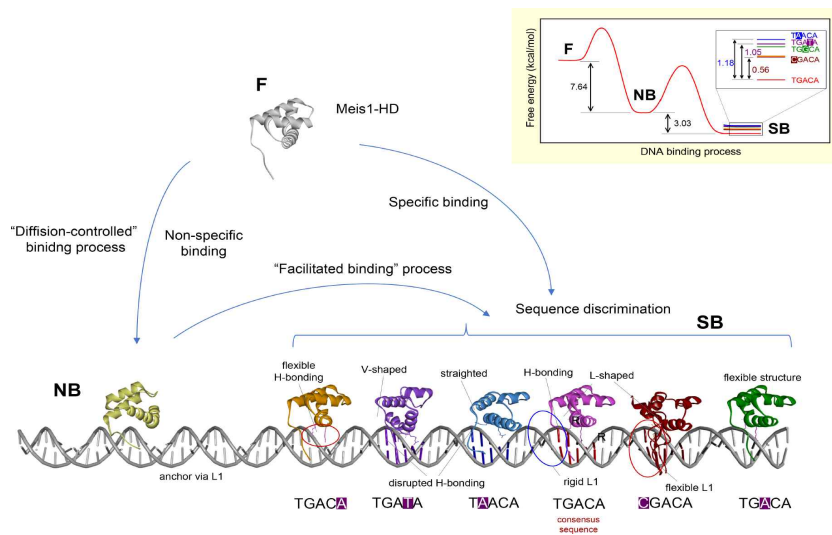


그림 1. 비선택적 결합과 선택적 결합에 기반한 전사 인자의 단백질 서열 인지 과정. 본 연구의 결과에 따르면 전사 인자가 DNA 이중 나선과 결합할 때, 일반적으로 확산 과정을 통해서 DNA와 비선택적으로 결합을 한 후, DNA 나선을 따라서 이동함. 그 후, 표적 DNA 서열을 인지하면서 더 낮은 결합에너지 상태에 도달함.

- 본 연구팀은 최첨단 NMR 분광기를 이용하여 DNA와 단백질 간의 상호작용 연구를 수행해왔음.
- ITC 실험으로 Meis1이 표적 DNA 결합 과정에서 염기서열을 정확하게 인식하는 선택적 결합과 DNA backbone을 인식하는 비선택적 결합의 2가지 결합 모드가 있음을 증명함.
- NMR 적정 실험과 동력학 실험을 통해 선택적 결합은 X-ray 결정 구조와 동일하며 slow exchange 특성을 갖고, 비선택적 결합은 Meis1의 L1 루프와 $\alpha 1$ 의 일부만 결합에 참여하며 fast exchange 특성을 보임.
- 또한 표적 DNA에서 하나의 염기쌍이 바뀐 variant DNA 결합에 대한 열역학적 파라미터를 ITC 실험을 통해 확인함.
- Meis1과 variant DNA와의 상호작용에 대한 NMR 실험과 이를 검증하기 위한 분자동역학 계산 (MD simulation)을 통해 표적 DNA의 염기서열 변화에 따른 Meis1의 DNA 인식 메커니즘을 규명함.
- Meis1은 먼저 확산에 기반한 결합 과정에서 L1 고리를 통해 비선택적으로 DNA와 접촉하여 결합 구조를 형성한 후, $\alpha 3$ 의 추가 결합에 의해 표적 DNA 부위로 빠르게 이동하여 선택적 결합 모드를 형성함. 이러한 선택적 결합 모드에서 DNA의 구조적 왜곡 및 유연한 특성에 의해 표적 DNA를 정확하게 인식할 수 있음.
- 본 연구결과는 삼성미래기술육성사업의 과제, 우수신진지원사업 및 바이오의료기술개발사업 지원으로 수행되었음.