

RNA polymerase II CTD; Messenger RNA 합성의 키워드



조은정

성균관대학교 약학부 부교수
Tel. 031-290-7781 / Fax. 031-290-5403 / E-mail. echo@skku.edu

서론

진핵세포에서 단백질 유전자는 RNA polymerase II에 의해 전사된다. 유전자 전사는 유전자 발현을 조절하는 첫 번째 단계 이면서 가장 중요한 단계로 많은 연구가 진행되고 있다. 프로모터를 인지하여 Preinitiation complex (PIC)를 형성 하는데 만도 기초 전사 인자를 구성하는 단백질들이 100여 가지 이상 동원되니 PIC 형성 단계 (전사 개시, transcription initiation)는 전사의 유무를 결정하는 결정적 단계라 할 수 있으며 또 이를 조절하는 많은 전사 활성 및 억제 인자들이 알려져 있다. 이렇게 시작된 전사는 전사 진행단계 (transcription elongation)로 들어서면서 본격적인 RNA 합성이 시작된다. 크로마틴을 이동하는 RNA polymerase II의 진행과 RNA 합성을 조절하는 많은 elongation factor들과의 상호작용을 필요로 하는 단계이다. 유전자의 coding region을 모두 RNA로 전사한 RNA polymerase II는 일정 지역에서 DNA로부터 떨어져 나와 전사를 종결 (transcription termination) 한 뒤 다시 프로모터로 진입하여 전사를 반복한다.

DNA의 유전정보는 mRNA의 형태로 전환되어 실제 단백질 합성이 일어나는 세포질로 이동하는데, 최초 합성된 RNA는 최종 목적지에 도착하기 전까지 다양한 공정작업 (mRNA processing)을 거친다. RNA 5' capping, splicing, 3' cleav-

age/polyadenylation, export 과정을 통해 불필요한 intron을 미리 제거함으로써 DNA에 실린 유전정보를 mRNA의 형태로 전환하고 이를 여행 기간 동안 안전하게 유지하면서 다른 용도의 RNA와 구별하기 위해 mRNA 특징적인 tag (capping, poly(A) tail)을 붙여 놓고 ribosome 결합이 용이하도록 준비를 하는 단계이다. 이러한 단계들은 RNA가 전사되어 만들어진 후 각 단계를 촉매하는 효소들에 의해 독립적으로 이루어지는 것이 아니라 이러한 효소들이 직접 전사가 일어나는 부위에 위치하여 전사와 동시에 모든 작업을 유기적으로 수행한다는 증거들이 계속 보고되고 있다 (1, 2, 3). 이처럼 RNA 합성과 다양한 RNA processing 작업을 coupling 시키는 역할을 하는 것은 RNA 전사를 수행하는 RNA polymerase II 그 자체이다. 본 원고에서는 유전자 발현의 한가운데에서 RNA 합성과 RNA processing을 조절하는 RNA polymerase II의 역할과 그 예에 대해 소개하고자 한다.

본론

RNA polymerase II carboxy terminal domain (CTD)

RNA polymerase II는 다른 종류의 RNA를 합성하는 RNA polymerase I, III, 또는 박테리아의 RNA polymerase와 기본적으로 유사한 subunit으로 구성되어 있으나 다른 polymerase

및 다른 단백질에는 전혀 없는 특이한 구조를 갖고 있다. 즉, 12 개의 subunit 중 Rpb1의 C 말단 부위에 'Y1-S2-P3-T4-S5-P6-S7' 라는 heptapeptide가 여러번 반복되는 C-terminal domain (CTD)라는 부위가 그것이다 (그림 1)^{4,5}. 이 heptapeptide는 사람의 경우 52회, yeast의 경우 26-27회 반복되고 있으며 CTD가 절단된 돌연변이는 생존할 수 없으므로 생명 현상에 필수적인 부위이다. yeast의 경우 최소한 8 copy는 생존에 필수적이다^{6,7}. yeast에서 다양한 길이를 갖는 CTD mutant가 제조되어 CTD의 역할에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. Yeast conditional CTD mutant 분석에 의하면 CTD는 *in vivo*에서 전사 활성을 조절하거나 RNA 대사에 관계하는 반면 *in vitro* reconstituted transcription system에서는 RNA 합성(전사) 그 자체에는 꼭 필요하지 않은 것으로 알려져 있다^{8,9}.

CTD는 어떤 구조를 갖을까? Kornberg의 yeast RNA polymerase II의 X-ray 결정구조에서 CTD는 보이지 않는다^{10,11}. 일정한 구조를 유지하고 있지 않기 때문이다. 다만 모든 반복 부위를 펼쳤을 경우 ~650Å의 길이에 이를 것이나 실제로 solution 상태에서 이처럼 완전히 펼쳐져 있지는 않을 것으로 생각된다 (RNA polymerase II의 직경은 ~150Å)^{10,12}. 초기 NMR 연구에 의하면 heptapeptide repeat 내에서 β-turn 구조가 관찰되므로 이를 토대로 repeat 1개 또는 2개당 1개의 β-turn 을 고려 할 경우 좀 더 뭉쳐진 구조를 (~100Å) 예상 할 수 있으며 이 또한 CTD의 공유 변형에 따라 바뀔 수 있을 것이다^{13,14,15}. 즉, CTD의 serine이 인산화 되므로 인산화된 CTD는 좀 더 펼쳐진 구조를 갖을 수 있을 것이다. 일정한 형태를 갖고 있지 않

다는 것은 그 만큼 여러 종류의 단백질 partner와 결합할 수 있다는 것을 의미하며 이러한 결합에 의해 새로운 안정된 구조를 형성할 수 있을 것으로 보인다. 최근 2-3 repeat을 갖는 peptide를 이용하여 CTD와 Pin1, Ceg1, Pcf11 등과의 복합체 구조가 결정되었으나 특이하게도 이러한 구조에 나타나는 CTD의 구조가 모두 동일하지 않다^{16,17,18}. 한 가지 재미있는 사실은 RNA polymerase II active site에서 RNA가 합성되어 밖으로 빠져나오는 출구 쪽에 CTD가 위치한다는 사실로 이것은 RNA processing에서의 CTD 역할을 추측해 볼 수 있다¹⁰.

세포에서 분리한 RNA polymerase II는 SDS-polyacrylamide gel 상에서 두 가지 형태로 얻어진다⁵. 즉 CTD가 인산화 되어 있는 형태 (pol IIo)와 인산화 되어 있지 않는 형태(pol IIa)이다. CTD heptapeptide YSPTSPS 중 두 번째 S(S2)와 5번째 S(S5)에 집중적으로 인산화 되어 있는 것이 pol IIo 이다. CTD의 인산화 형태는 RNA polymerase II의 전사 주기와 밀접한 관계가 있다. 즉, 전사를 개시하기 위해 promoter에 진입하는 polymerase는 CTD가 인산화 되어 있지 않으며 전사를 진행 중인 polymerase는 CTD가 다량 인산화 되어 있다. 그 인산화 위치는 더욱 세분된다 (그림 2). RNA polymerase II가 전사 개시 후 전사 진행 단계에 진입하기 시작할 때 S5가 인산화 되고 유전자 coding region의 RNA 합성을 진행하면서 이어 S2의 인산화가 증가하기 시작한다. S2와 S5가 동시에 인산화 되어 있는 polymerase는 S5를 탈인산화 시키는 효소에 의해 S5 인산화 수준이 감소하는 것과 동시에 S2의 인산화는 계속 증가한다. 하지만 이 또한 S2 탈인산화 효소에 의해 balance

를 이루다가 유전자의 3' processing region을 지나면서 peak를 이루었던 S2의 탈인산화가 이루어지고 전사가 종결된다. 전사 종결 (termination) 후 재전사를 하는 polymerase의 경우 CTD가 전혀 인산화 되어 있지 않으며 이러한 완전 S2, S5 탈인산화가 polymerase로 하여금 두 번째 전사를 진행할 수 있도록 한다 (CTD 회로)^{19,20}.

각 전사 단계별 특징적 CTD의 패턴은 S2와 S5의 인산화가 다른 역할을 수행하고 있음을 의미한다. 실제로 CTD의 인산화 위치, 인산화 정도는 CTD와 상호결합 하는 다른 단백질에 대한 결합 신호로 작용하여 각 전

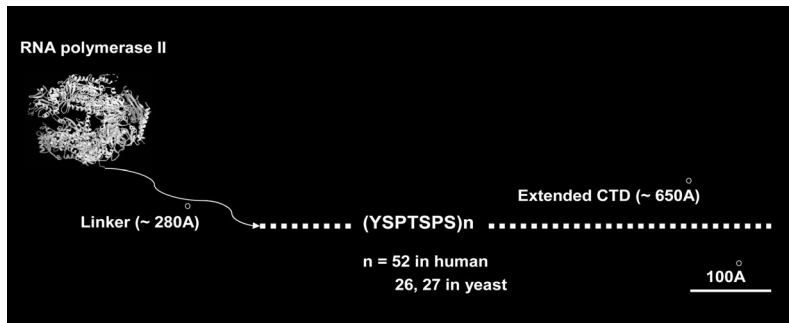


그림 1. RNA polymerase II CTD
Kornberg 그룹에서 발표한 RNA polymerase II와 extended CTD. YSPTSPS의 반복으로 이루어진 CTD는 세포 내에서 여러 단백질 인자와 결합할 수 있다. (adapted from Cramer et al. 2001, reference 10)

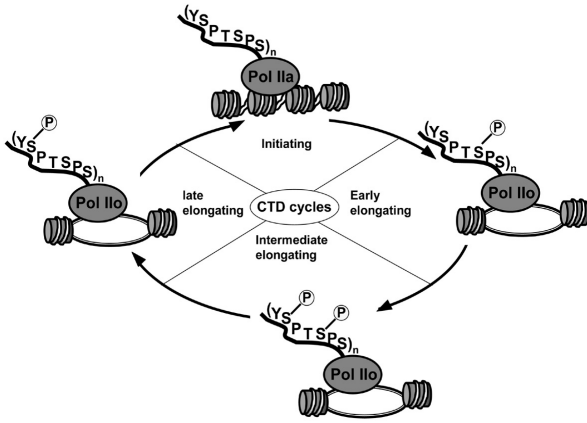


그림 2. CTD 회로

전사 시작, 진행, 종결 과정을 거치는 동안 CTD는 YSPTSPS의 S2와 S5가 역동적으로 인산화된다.

사 단계별로 서로 다른 단백질들이 역동적으로 recruit되어 기능을 수행할 수 있게 도와준다. 이러한 신호로 작용하기 위해 필요한 CTD 인산화 repeat의 수, CTD 내에서의 인산화 repeat의 분포에 대한 정보는 거의 알려져 있지 않다. 한 가지 중요한 실험적 한계는 현재로서는 CTD의 인산화 여부를 각 serine의 인산화 epitope을 인지하는 단일 항체에 의존하고 있다는 것이다. 즉 S2와 S5의 인산화를 우선적으로 인지하는 단일 항체를 사용하는데, 이 항체가 인지하는 epitope가 주변 환경에 따라 다른 반응성을 보이는 것을 고려해야 한다.

역동적 인산화 패턴은 여기에 관계하는 여러 인산화, 탈인산화 효소의 역동적 상호 작용에 의한 결과이다. 즉 인산화 효소 및 탈인산화 효소의 기질 특이성과 작용시기에 따라 결정된다. 이러한 특이적 CTD 인산화 패턴은 이를 인지할 수 있는 단백질에 대한 결합 신호로 작용한다. 따라서 CTD의 인산화 패턴에 의해 여러 핵 내 대사의 coupling이 결정되므로 CTD의 인산화 패턴을 “CTD code”라고 한다²¹. 이제, CTD code를 결정하는 단백질들(인산화, 탈인산화 효소)과 CTD code를 해독하는 단백질 (CTD 결합 인자)들에 대한 소개로 이어지겠다.

CTD 인산화 효소/ 탈인산화 효소

CTD를 인산화시키는 효소들은 대부분 cyclin-dependent kinase (Cdk) family에 속하는 단백질들로 인산화 활성을 갖는 kinase와 이를 조절하는 cyclin 인자로 구성되어 있다²². S5를 인산화시키는 대표적 인산화 효소는 TFIIF이다. TFIIF는 기초

전사인자로 10여개의 subunit으로 이루어져 있으며 이중 Kin28/Ccl1이 각각 kinase/cyclin pair를 이룬다²³. 종 간에 보존이 잘 이루어져 있어 인간 TFIIF의 Cdk7/cyclinH가 같은 역할을 수행한다. Kin28(Cdk7)은 프로모터에서 전사개시 복합체 형성 후 CTD의 S5를 인산화시켜 전사 진행 단계로의 이행을 도와준다^{24,25}. S5가 인산화됨으로써 전사 개시 복합체내의 결합을 약화시킬 것으로 생각된다. 하지만 *in vitro*와 *in vivo* 결과에 의하면 TFIIF의 CTD 인산화 기능은 RNA 합성 자체에 꼭 필수적인 것은 아니다. CTD나 Kin28 자체는 essential 하지만 인산화 활성이 저해된 Kin28 (*in vivo*) 또는 CTD가 절단된 RNA polymerase (*in vitro*)도 RNA 합성 능력은 있다^{26,8}. Kin28에 의한 CTD 인산화 기능은 RNA 합성 이외의 기능에 필요한 데 그것이 다음에 소개될 capping 효소의 recruitment 기능이다.

TFIIF의 Kin28(Cdk7)외에 S5를 인산화시키는 효소가 Srb10/Srb11, kinase/cyclin pair이다. Srb10은 원래 RNA polymerase II holoenzyme의 구성성분으로 mediator라는 단백질 complex의 일부이며 CTD의 S5를 인산화시키는 능력이 있다. 하지만 TFIIF와는 그 기능이 확연히 구별되는데 그 이유중의 하나가 Srb10은 TFIIF와 달리 polymerase가 전사 개시 복합체를 형성하기 전에 CTD를 인산화 시키는 것으로 알려져 있다^{27,28}. 결과적으로 프로모터 진입을 방해하여 유전자 발현을 억제하는 기능이 있다. 또한 CTD외에 Gal4등 전사 활성인자와 같은 다양한 단백질을 기질로 사용한다^{29,30}.

CTD의 S2를 인산화시키는 대표적 효소는 yeast CTDK1 복합체의 Ctk1 kinase이다^{31,32}. Ctk1은 Ctk2, Ctk3와 결합을 하고 있어 전형적인 two component 구조와는 차이가 있다. Ctk1이 결손된 세포에서는 CTD의 S2의 인산화가 감소해 있다³¹. *in vitro*에서는 Ctk1이 S2 또는 S5가 이미 인산화 되어 있는 CTD peptide 기질을 선호하여 S2 또는 S5를 인산화시키는 것으로 보고 되었다³³. CTD의 인산화 회로에서 S5 인산화가 먼저 이루어지고 그 후에 S2가 증가하는 것으로 보아 Ctk1은 S5가 인산화 되어 있는 CTD에 결합하여 S2를 인산화시키는 것으로 추측할 수 있다. Ctk1과 유사한 기능을 수행하는 것이 고등 진핵 생물의 P-TEFb의 Cdk9/cyclin T pair이다³⁴. P-TEFb는 HIV1의 Tat에 의한 유전자 발현에 필수적인 것으로 잘 알려져 있다. 즉 HIV TAR에 recruit된 Tat은 표적 유전자의 전사 활성 인자로 알려져 있는데, Tat의 기능 중 한가지가

전사 진행을 활성화시키는 P-TEFb를 recruit하는 것이다. P-TEFb는 여기서 CTD를 인산화시킴으로써 전사초기 arrest를 극복하고 RNA 합성을 수행할 수 있도록 해 준다^{35,36}. P-TEFb의 경우, S2를 인산화 시키며 Tat와의 결합에 의해 기질 특이성이 S5 쪽으로 변한다는 보고가 있다³⁷.

CTD 탈인산화 효소로는 yeast와 인간에서 Fcp1이 알려져 있고 최근 들어 새로운 CTD 탈인산화 효소도 보고되고 있다^{31,38}. Fcp1은 small molecule phosphotransferase & phosphohydrolase family에 속하는 단백질로 탈인산화 활성 도메인 ($\Psi\Psi\Psi\text{DXDX(T/V)}\Psi\Psi$, Ψ =hydrophobic residue)을 갖고 있다⁴⁰. 특이하게도 기초 전사 인자인 TFIIF와 TFIIFH에 의해 탈인산화 활성이 조절된다. *in vivo*에서 Fcp1이 결손되면 유전자의 coding region에서 S2 인산화가 증가하는 것으로 보아 Ctk1과 상보적인 활성으로 S2를 탈인산화시키는 것을 알 수 있다³¹. Fcp1의 또 다른 중요한 활성은 전사 종결 동안 또는 종결 후 DNA에서 분리되어 또 다른 전사주기를 개시하기 전에 CTD를 완전 탈인산화 시키는 것이다^{40,41}.

최근에는 yeast에서 Ssu72가 CTD S5 특이적인 탈인산화 기능이 있는 것으로 보고되었다⁴². Ssu72는 RNA 3' processing 복합체와 결합하고 있어 전사 후기에 역할을 하는 것으로 생각된다. 그러나 Ssu72의 mutation이 전사 개시에 영향을 미치는 것으로 보아 Ssu72는 전사 개시와 종결단계 모두에서 역할을 한다. 사실 이러한 특징 때문에 전사 개시와 종결이 DNA loop 구조를 형성함으로써 유기적으로 연결되어 있다는 모델이 제시되었다. 즉, 이 모델에 의하면 Ssu72가 전사 개시와 초기 전사 진행단계 및 종결에 동시에 작용하는데 초기에는 S5의 탈인산화를 촉진하여 전사 진행단계의 이행을 돕고 후기에는 역시 잔존하는 S5의 완전 탈인산화를 이루어 전사 종결이 즉각적으로 전사 개시로 연계될 수 있게 polymerase 재활용(polymerase recycling)을 촉매한다는 것이다⁴². S5 탈인산화 효소로 보고된 또 다른 효소가 small CTD phosphatase (SCP) 이다⁴³. SCP는 S5를 탈인산화 시키며 이러한 효소 활성은 유전자 전사를 억제 하는 기능이 있다⁴⁴. 이러한 기능은 Srb10이 전사 개시전 S5를 인산화시켜 전사 억제제로 작용하는 것과 유사하다. SCP는 전사 초기에 S5의 탈인산화를 유도하여 더 이상의 전사 이행을 억제할 수 있을 것이다.

위에서 언급한 CTD 인산화, 탈인산화 효소들은 *in vivo*에서 특이적인 기질 특이성을 갖고 공간적 시간적으로 서로 다르게

CTD의 S2와 S5의 인산화를 조절한다. 또한 다른 여러 인자들과의 상호결합에 의해 효소 활성과 특이성이 조절되고 있으니 매우 다양한 조절 작동 장치를 보유하고 있는 셈이다. 이들의 활성과 그 조절 기전, 또 그 외 다른 여러 후보 인산화/탈인산화 인자들에 대한 많은 연구가 기대되는 이유이다.

mRNA 5' 과 3' Processing

CTD S5 인산화는 상대적으로 전사 진행 초기에, S2 인산화는 상대적으로 전사 중간 및 후기에 많이 이루어진다⁴⁵. 중간단계 어느 시점에는 아마도 S2와 S5가 비슷한 수준으로 인산화되어있는 polymerase도 존재할 것이다. CTD serine 인산화는 어떤 기능이 있는 것일까? 인산화된 CTD는 이를 인지하는 여러 단백질들과 결합함으로써 전사와 그들이 관계하는 핵 내의 여러 대사를 연결시키는 연결 고리 기능이 있다. 여기서 CTD는 이러한 coupling 작업을 위한 단백질들의 결합 발판으로 작용하는 것이다. 그 대표적 예가 전사 초기단계에서 S5 인산화에 의한 RNA 5' capping 반응과 전사 후기 단계에서 S2 인산화에 의한 RNA 3' processing 이다.

RNA polymerase II에 의해 전사되는 RNA는 핵 밖으로 이동하기 전까지 특이적 processing 과정을 거쳐 성숙된 mRNA로 전환된다. 그 중 가장 먼저 일어나는 것이 5' capping 반응이다. 5' capping은 먼저 RNA 5'-triphosphatase (Cet1)에 의해 최초 합성된 RNA의 5' 끝에서 탈인산화가 일어나고 guanylyltransferase (Ceg1)에 의해 GMP moiety가 5' -5' 방향으로 연결된 뒤 guanine-7 methyltransferase (Abd1)에 의해 G7 또는 1, 2 번째 RNA에 메틸화가 이루어지는 반응이다 (그림 3A)⁴⁶. 이렇게 만들어진 구조는 exonuclease로부터 저항성을 갖

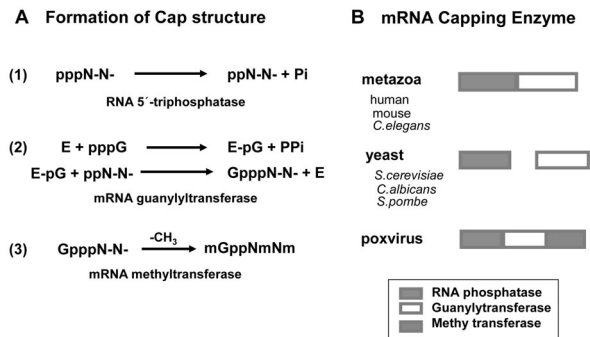


그림 3. Capping 반응

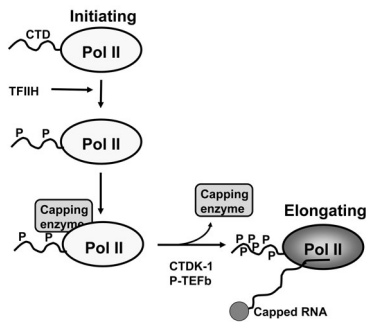


그림 4. CTD 인산화에 의한 Capping enzyme recruitment 모델

게 되어 유전정보를 안전하게 보호할 뿐만 아니라 CBP 등에 의해 인지되어 export 및 ribosome 결합을 촉진하는 등 그 이후 일어나는 전반적 RNA 대사에 영향을 미친다. 일반적으로 초기 두 반응, RNA 5'-triphosphatase 와 guanylyltransferase 반응을 capping 반응이라고 하고 이를 촉매하는 효소가 capping enzyme이다. yeast의 경우 각각 *CET1*과 *CEG1*에 의해 만들어 지며 고등 진핵생물인 경우 두 효소 활성을 갖는 한 개의 polypeptide로 만들어 진다 (그림 3B)⁴⁷. Ceg1은 CTD의 S5 인산화에 특이적으로 결합하는 능력이 있다. 즉 프로모터에서 전사개시 복합체 형성 후 전사 진행단계로 접어들 때 전사개시 복합체의 한 구성성분인 TFIIF의 Kin28 (Cdk7)에 의해 CTD의 S5가 인산화 되면 이를 신호로 capping enzyme이 여기에 결합한다. RNA 합성이 시작되어 RNA가 길어지면 RNA 출구에서 대기하고 있던 capping enzyme에 의해 5' capping이 일어난다 (그림 4)^{48,49}. 이러한 모델은 RNA polymerase II에 의해 전사된 RNA 산물만이 선택적으로 capping이 일어나며 RNA chain의 길이가 20-30 nucleotides 정도로 길어졌을 때 (RNA polymerase의 표면에 노출되는 시점과 유사) capping이 일어난다는 점을 잘 설명해 주고 있다. 참고로 *in vitro*에서 capping enzyme이 RNA 종류와 상관없이 모든 RNA를 capping 반응의 기질로 사용하는 것과 대조적이다. *in vivo*에서만 관찰되는 polymerase II 특이적 capping이 S5 인산화에 의한 전사 복합체의 직접적 결합에 의한 것임을 알 수 있다.

전사 초기에 capping이 이루어진 RNA는 전사 진행을 촉진하여 RNA chain이 길어진다. RNA는 coding region을 지나면서 3' processing 신호를 인지하여 3' cleavage/polyadenylation이 일어난다. 3' processing은 먼저 CF1A, CF1B, CPF

(또는 CstF, CPSF, CFIm, CFIIIm) 등이 RNA를 절단하여 3'-OH가 드러나면 여기에 polyA polymerase가 결합하여 약 200여개의 A를 연결하여 poly(A) 꼬리를 형성하는 반응이다. Poly(A)의 역할은 아직 확실하게 알려지지는 않았지만 cap 구조처럼 일부 mRNA에서 nuclease로부터 RNA를 보호하는 기능이 있다. RNA capping 반응과 달리 3' processing은 이 반응을 촉매하는 machinery들이 결합하는 consensus 염기 서열이 RNA 자체에 있어 CTD가 아니라도 polymerase II 특이성을 설명할 수 있다. 즉 전사기구와 상관없이 RNA에 직접 결합하여 반응을 수행할 수 있을 것이다. 하지만 capping과 마찬가지로 효율적인 3' processing은 CTD와 coupling을 통해서 이루어진다는 결과들이 보고되고 있다^{50,51,52}. 즉, *Drosophila*의 P-TEFb Cdk9이 결손되면 S2 인산화 감소를 초래함과 동시에 polyadenylation defect를 보인다⁵³. CTD의 인산화, 특히 S2 인산화가 RNA의 downstream processing 기능과 밀접한 관계가 있음을 보여주는 결과이다. 또한 3' processing machinery의 한 subunit인 Pcf11은 인산화된 CTD에 우선적으로 결합하며 S2를 인산화 시키는 Ctk1이 결손될 경우, 3' processing 인자들이 유전자의 3'에서 recruit되는 것과 RNA poly(A) 위치를 결정하는데 이상을 초래하게 된다^{20,51}. 이러한 특성은 RNA polymerase II의 CTD가 전사 후기로 접어들수록 S2 인산화가 증가하며 이러한 S2 인산화가 3' polyadenylation 위치를 지난 후에 급속히 떨어지는 것과도 상관관계가 있다^{46,54}.

위의 예에서 살펴본 바와 같이 CTD의 인산화는 이를 인지하는 RNA processing 기구들에 의해 RNA 합성과 RNA 5' 및 3' processing을 전사와 동시에 유기적 상관관계로 일어날 수 있게 연결시키는 coupling 기능이 있다. 즉 완성된 mRNA는 전사와 RNA processing이 각각 독립적으로 일어나는 것이 아니라 거의 동시에 핵 안에서 함께 이루어지는 총체적 시스템을 통하는 것이다.

결론

"Histone code" 모델에 의하면 DNA와 결합하고 있는 히스톤 단백질의 N-말단 부위는 다양한 공유 결합에 의해 변형되며 이러한 고유 변형을 특이적으로 인지할 수 있는 여러 단백질들이 여기에 결합하여 표적 유전자의 발현을 조절한다. "CTD

code” 모델도 이와 마찬가지로 CTD의 인산화가 이 패턴을 인지하는 여러 인자들이 결합할 수 있는 platform으로 작용하여 전사와 핵 내 여러 대사를 연결하는 기능을 수행하고 있음을 설명해 주고 있다. CTD내에 heptapeptide repeat이 여러 번 반복 되므로 S2, S5의 인산화 뿐만 아니라 이들간의 조합, 인산화 정도, 인산화된 repeat 부위에 따라 더욱 복잡하게 조절될 것이다. 그렇다면 RNA polymerase II는 단순히 유전자 정보를 RNA로 전환하는 전사 기능 외에 CTD를 통하여 RNA processing 기능에도 직접 관계한다. 따라서 CTD를 갖는 RNA polymerase II는 유전자 발현을 총 지휘하는 중심적 역할을 수행하고 있다고 볼 수 있다.

참고 문헌

- Buratowski S. Connections between mRNA 3' end processing and transcription termination. *Curr Opin Cell Biol* **17**,257-61, 2005.
- Bentley DL. Rules of engagement: co-transcriptional recruitment of pre-mRNA processing factors. *Curr Opin Cell Biol* **17**, 251-6, 2005.
- Phatnani HP & Greenleaf AL. Phosphorylation and functions of the RNA polymerase II CTD. *Genes Dev* **20**, 2922-36, 2006.
- Dahmus ME. Reversible phosphorylation of the C-terminal domain of RNA polymerase II. *J Biol Chem* **270**, 19009-12, 1996.
- Corden, J.L., Cadena, D.L., Ahearn Jr., J.M., & Dahmus, M.E. A unique structure at the carboxyl terminus of the largest subunit of eukaryotic RNA polymerase II. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **82**, 7934-8, 1985.
- Nonet, M., Sweetser, D., & Young, R.A. Functional redundancy and structural polymorphism in the large subunit of RNA polymerase II. *Cell* **50**, 909-15, 1987.
- West, M.L. & Corden, J.L. Construction and analysis of yeast RNA polymerase II CTD deletion and substitution mutations. *Genetics* **140**, 1223-33, 1995.
- Serizawa, H., Conaway, J.W., & Conaway R.C. Phosphorylation of C-terminal domain of RNA polymerase II is not required in basal transcription. *Nature* **262**, 371-4, 1993.
- Tirode, F., Busso, D., Coin, F. & Egly, J.M. Reconstitution of the transcription factor TFIIF; Assignment of functions for the three enzymatic subunits, XPB, XPD, and cdk7. *Mol Cell* **3**, 87-95, 1999.
- Cramer, P., Bushnell, D.A., & Kornberg, R.D. Structural basis of transcription: RNA polymerase II at 2.8 angstrom resolution. *Science* **292**, 1863-76, 2001.
- Armache, K.-J., Mitterweger, S., Meinhart, A., & Cramer, P. Structures of complete RNA polymerase II and its subcomplex Rpb4/7. *J Biol Chem* **280**, 7131-4, 2005.
- Meinhart, A., Kamens, T., Hoepfner, S., Baumli, S., Cramer, P. A structural perspective of CTD function. *Genes Dev* **19**,1401-15, 2005.
- Meredith, G.D. *et al.* The C-terminal domain revealed in the structure of RNA polymerase II. *J Mol Biol* **258**, 413-9, 1996.
- Matsushima, N., Creutz, C.E., & Kretsinger, R.H. Polyproline, -turn helices. Novel secondary structures proposed for the tandem repeats within rhodopsin, synaptophysin, synexin, gliadin, RNA polymerase II, hordein, and gluten. *Proteins* **7**, 125-55, 1990.
- Cagas, P.M. & Corden, J.L. Structural studies of a synthetic peptide derived from the carboxyl-terminal domain of RNA polymerase II. *Proteins* **21**, 149-60, 1995.
- Verdecia, M.A., Bowman, M.E., Lu, K.P., Hunter, T., & Noel, J.P. Structural basis for phosphoserine-proline recognition by group IV WW domains. *Nat Struct Biol* **7**, 639-43, 2000.
- Fabrega, C., Shen, V., Shuman, S., & Lima, C.D. Structure of an mRNA capping enzyme bound to the phosphorylated carboxy-terminal domain of RNA polymerase II. *Mol Cell* **11**, 1549-1561, 2003.
- Meinhart, A. & Cramer, P. Recognition of RNA polymerase II carboxy-terminal domain by 3'-RNA-processing factors. *Nature* **430**, 223-6, 2004.
- Sims III, R.J., Mandal, S.S., & Reinberg, D. Recent highlights of RNA polymerase II-mediated transcription. *Curr Opin Cell Biol* **16**, 263-71, 2004.
- Hampsey, M. & Reinberg, D. Tails of intrigue; Phosphorylation of RNA polymerase mediates histone methylation. *Cell*, **113**, 429-32, 2003.
- Buratowski S. The CTD code. *Nat Struct Mol Biol* **10**, 679-80, 2003.

22. Dynlacht, B.D. Regulation of transcription by proteins that control the cell cycle. *Nature* **389**, 149-52, 1997.
23. Coin, F. & Egly, J.M. Ten years of TFIIF. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* **63**, 105-10, 1998.
24. Valay, J.-G. *et al.* The KIN28 gene is required both for RNA polymerase II mediated transcription and phosphorylation of the Rpb1 CTD. *J Mol Biol* **249**, 535-44, 1995.
25. Guidi, B.W. *et al.* Mutual targeting of mediator and the TFIIF kinase Kin28. *J Biol Chem* **279**, 29114-20, 2004.
26. Komarnitsky, P., Cho, E.J., & Buratowski, S. Different phosphorylated forms of RNA polymerase II and associated mRNA processing factors during transcription. *Genes Dev* **14**, 2452-60, 2000.
27. Hengartner, C.J. *et al.* Association of an activator with an RNA polymerase II holoenzyme. *Genes Dev* **9**, 897-910, 1995.
28. Hengartner, C.J. *et al.* Temporal regulation of RNA polymerase II by Srb10 and Kin28 cyclin-dependent kinases. *Mol Cell* **2**, 43-53, 1998.
29. Hirst, M., Kobor, M.S., Kuriakose, N., Greenblatt, J. & Sadowski, I. Gal4 is regulated by RNA polymerase II holoenzyme-associated cyclin-dependent protein kinase SRB10/CDK8. *Mol Cell* **3**, 673-8, 1999.
30. Chi, Y. *et al.* Negative regulation of Gcn4 and Msn2 transcription factors by Srb10 cyclin-dependent kinase. *Genes Dev* **15**, 1078-92, 2001
31. Cho, E.J., Kobor, M.S., Kim, M., Greenblatt, J., & Buratowski, S. Opposing effects of Ctk1 kinase and Fcp1 phosphatase at Ser 2 of the RNA polymerase II C-terminal domain. *Genes Dev* **15**, 3319-29, 2001.
32. Prelich, G. RNA polymerase II carboxy-terminal domain kinases: Emerging clues to their function. *Eukaryot Cell* **1**, 153-62, 2002.
33. Jones, J.C. *et al.* C-terminal repeat domain kinase I phosphorylates Ser2 and Ser5 of RNA polymerase II C-terminal domain repeats. *J Biol Chem* **279**, 24957-64, 2004.
34. Price, D.H. P-TEFb, a cyclin-dependent kinase controlling elongation by RNA polymerase II. *Mol Cell Biol* **20**, 2629-34, 2000.
35. Marshall, N.F. & Price, D.H. Purification of P-TEFb, a transcription factor required for the transition into productive elongation. *J Biol Chem* **270**, 12335-8, 1995.
36. Marshall, N.F., Peng, J., Xie, Z., & Price, D.H. Control of RNA polymerase II elongation potential by a novel carboxyl-terminal domain kinase. *J Biol Chem* **271**, 27176-83, 1996.
37. Zhou, M. *et al.* Tat modifies the activity of CDK9 to phosphorylate serine 5 of the RNA polymerase II carboxyl-terminal domain during human immunodeficiency virus type I transcription. *Mol Cell Biol* **20**, 5077-86, 2000.
38. Kong, S.E. *et al.* Interaction of Fcp1 phosphatase with elongating RNA polymerase II Holoenzyme, enzymatic mechanism of action, and genetic interaction with elongator. *J Biol Chem* **280**, 4299-306, 2005.
39. Collet, J.F., Stroobant, V., Pirard, M., Delpierre, G., & Van Schaftingen, E. A new class of phosphotransferases phosphorylated on an aspartate residue in an amino-terminal DXDX(T/V) motif. *J Biol Chem* **273**, 14107-12, 1998.
40. Kobor, M.S. *et al.* An unusual eukaryotic protein phosphatase required for transcription by RNA polymerase II and CTD dephosphorylation in *S. cerevisiae*. *Mol Cell* **4**, 55-62, 1999.
41. Cho, H. *et al.* A protein phosphatase functions to recycle RNA polymerase II. *Genes Dev* **13**, 1540-52, 1999.
42. Krishnamurthy, S., He, X., Reyes-Reyes, M., Moore, C., & Hampsey, M. Ssu72 is an RNA polymerase II CTD phosphatase. *Mol Cell* **14**, 387-94, 2004.
43. Yeo, M., Lin, P.S., Dahmus, M.E. & Gill, G.N. A novel RNA polymerase II C-terminal domain phosphatase that preferentially dephosphorylates serine 5. *J Biol Chem* **278**, 26078-85, 2003.
44. Yeo, M. *et al.* Small CTD phosphatases function in silencing neuronal gene expression. *Science* **307**, 506-600, 2005.
45. Komarnitsky, P., Cho, E.J. & Buratowski, S. Different phosphorylated forms of RNA polymerase II and associated mRNA processing factors during transcription. *Genes Dev* **14**, 2452-60, 2000.

46. Shuman, S. Structure, mechanism, and evolution of the mRNA capping apparatus. *Prog Nucleic Acids Res Mol Biol* **66**,1-40, 2000.
47. Fruichi, Y., Shatkin A.J. Viral and cellular mRNA capping; Past and Prospects. *Adv Viru Res* **55**,135-84, 2000.
48. Cho, E.J., Takagi, T., Moore, C.R. & Buratowski, S. mRNA capping enzyme is recruited to the transcription complex by phosphorylation of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain. *Genes Dev* **11**, 3319-26, 1997.
49. McCracken, S. *et al.* 5' -Capping enzymes are targeted to pre-mRNA by binding to the phosphorylated carboxy-terminal domain of RNA polymerase II. *Genes Dev* **11**, 3306-18, 1997a.
50. Proudfoot, N.J., Furger, A., & Dye, M.J. Integrating mRNA processing with transcription. *Cell* **108**, 501-12, 2002.
51. Ahn, S.H., Kim, M. & Buratowski, S. Phosphorylation of serine 2 within the RNA polymerase II C-terminal domain couples transcription and 3' end processing. *Mol Cell* **13**, 67-76, 2004.
52. Licatalosi, D.D. *et al.* Functional interaction of yeast pre-mRNA 3' end processing factors with RNA polymerase II. *Mol Cell* **9**, 1101-11, 2002.
53. Ni *et al.* Coordination of transcription, RNA processing, and surveillance by P-TEFb kinase on heat shock genes. *Mol Cell* , **10**, 1429-39, 2002.
54. Kim *et al.* Transcriptions in RNA polymerase II elongation complexes at the 3' ends of genes. *EMBO J* **23**, 354-364, 2004.

저자약력

조은정

1988	서울대학교 미생물학과 학사
1990	서울대학교 미생물학과 석사
1996	서울대학교 미생물학과 박사
1996-2001	Harvard Medical School 박사후 연구원
2001-2005.9	성균관대학교 약학부 조교수
2005.10-현재	성균관대학교 약학부 부교수