

전사인자(transcription factor)와 기관지천식

한양대학교 의과대학 내과학교실

윤 호 주

시 론

천식은 기도의 만성 알레르기성 염증질환으로 사이토카인(cytokine), 효소, 수용체 및 유착분자(adhesion molecule) 등과 같은 염증성단백질(inflammatory protein)의 유전자발현이 특징이다. 이러한 염증성유전자(inflammatory gene)의 발현증가는 정상세포에서는 관찰되지 않지만 천식에서는 볼 수 있고, 유전자전사(gene transcription)의 증가에 의해 나타난다. 유전자전사는 유전자의 촉진자부위(promoter region)에 결합하는 단백질인 전사인자(transcription factor)에 의해 조절되므로 전사인자가 천식의 병태생리에 중요한 역할을 하고 있다. 천식에서 중요한 전사인자로는 nuclear factor- κ B(NF- κ B), activator protein-1(AP-1), nuclear factor of activated T-cells(NF-AT), cyclic AMP response element binding protein(CREB) 및 signal transduction-activated transcription factors(STAT) 등이 있다¹⁾. 전사인자는 천식치료의 표적이 되고 있고, 천식치료의 대표적 약제인 스테로이드는 전사인자의 하나인 당질코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor)를 활성화시키고 다른 전사인자들과 상호작용을 통하여 효과를 나타낸다. 전사인자들 간의 상호작용은 염증과정을 증폭시키고 억제하는데 중요하다. 많은 전사인자가 조절성분자(co-activator molecule)인 CREB-binding protein(CBP)과 상호작용을 하는데, CBP는 여러 전사인자의 활성화를 조절하고 염색질(chromatin) 구조에서 deoxyribonucleic acid(DNA)가 histone residues 주위로 감기는 것(coiling)을 조절하여 전사를 조절하고 있다. 따라서 천식에서 전사인자를 연구하는 것은 복잡한 만성염증과

정을 밝히고 스테로이드의 작용기전을 이해하는데 중요하며 향후 치료에 대한 새로운 접근방법이 될 수 있다.

본고에서는 기관지천식에서 중요한 역할을 하고 있는 전사인자를 중심으로 그 작용기전, 전사인자들 간의 상호작용, 천식에서의 역할 및 천식치료의 표적으로서의 의의를 중심으로 논하고자 한다.

전사인자

DNA 전사는 DNA 원형(template)으로부터 ribonucleic acid(RNA) 분자를 만드는 것으로, 유전자로부터 기능적 단백질을 합성하는 과정의 첫단계이다. 전사는 RNA polymerase의 작용에 의해 매개되는데 여기에 전사인자가 관여하게 된다. 전사인자는 특정유전자의 5' upstream 촉진자부위에 있는 DNA에 결합하여 유전자발현을 조절하는 단백질이다. 전사인자에 의해 단백질의 합성이 증가 혹은 감소하게 되고 세포기능이 변하게 되며, 전사인자는 많은 세포의 영향에 의해 활성화되거나 스테로이드, 갑상선호르몬 및 비타민과 같은 리간드(ligand)에 의해 직접적으로 활성화되기도 한다. 천식에서 전사인자는 사이토카인 혹은 바이러스와 같은 염증성 자극에 의해 활성화되며, 염증성유전자를 발현시켜 염증성단백질의 합성을 증가시킨다(Fig. 1). 이와 같은 방법으로 전사인자는 염증과정을 증폭 및 영속화시키므로 천식치료를 위해 새로운 항염증제 개발할 때 중요한 표적이 되며, 전사인자의 기능의 이상유무에 따라 질환의 심한정도와 치료에 대한 반응이 결정될 수 있다²⁾. 특히 전사인자가 물리적으로 서로 상호작용하여 전사의 활성도를 억제 혹은 증진시킬 수 있다는 것은 중요한 사실

이다.

전사인자에는 여러 families가 있는데 같은 family에 속하는 전사인자는 구조적으로 서로 유사하며 helix-turn-helix(예: Oct-1), zinc finger(예: 당질코르티코이드 수용체), basic protein-leucine zipper(예: CREB, NF- κ B, AP-1) 및 β -sheet motifs(예: HU) 등이 있다³⁾. 전사인자중에는 여러 세포에서 발현되는 것과 세포특이성을 지니고 있어 특정세포에서만 발현되는 것이 있다.

전사인자의 발현과 활성도를 조사하는 분자생물학적 방법이 개발되고 있는데, 전사인자 단백질을 찾아내는 방법인 immunoblot과 immunocytochemistry, DNA에 결합하는 전사인자를 측정하는 electrophoretic mobility shift assay (EMSA) 및 DNA footprinting 등이 있다. 향후에는 전사인자발현의 유전학적 조절이 천식연구의 중요한 부분이 될 것으로 생각된다.

전사인자는 다른 전사인자와 상호작용을 하여 유전자발현시 다른 신호전달경로(signal transduction pathway)사이 cross-talk가 가능하게 된다⁴⁾. Corticosteroid와 cyclosporin A와 같은 약물은 다른 전사인자를 조절하는 전사인자들을 활성화 혹은 억제시키므로 이런 약물의 작용에 전사인자들간의 상호작용이 관여하고 있다.

전사인자가 표적유전자의 촉진자부위의 특정 DNA배열에 결합하거나 이미 DNA에 결합되어 있는 전사인자의 활성화가 일어나면 전사시작부위에 인접한 TATA box에 결합되어 있는 기저전사기구(basal transcription machinery)와 통하게 된다. 이것이 일련의 basal factor를 통해 RNA polymerase II의 활성화를 일으키고 유전자전사와 messenger RNA(mRNA)의 생성이 증가하여 단백질로의 해독(translation)도 증가한다. 전사인자가 유전자의 촉진자부위의 DNA와 결합하면 기저전사기구와 직접적으로 작용하거나, 전사인자를 기저전사기구에 연결시키는 보조인자(cofactor)를 통해 전사를 조절한다⁵⁾.

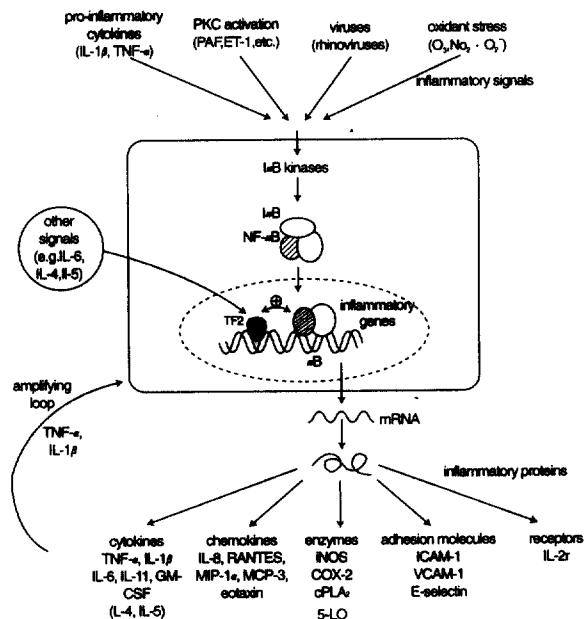


Fig 1. NF- κ B may be activated in asthma by a variety of inflammatory signals, resulting in the coordinated expression of multiple inflammatory genes, including cytokines, chemokines, enzymes and adhesion molecules. Additional transcription factors(TF2) interact with NF- κ B to amplify the expression of particular genes. The cytokines interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) both activate and are regulated by NF- κ B and may there act as an amplifying feedforward loop. COX-2, cyclooxygenase-2; ET-1, endothelin-1; cPLA₂, cytosolic phospholipase A₂; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating factor; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; iNOS, inducible nitric oxide synthase; 5-LO, 5-lipoxygenase; MCP-3, monocyte chemotactic protein-3; MIP-1 α , macrophage inflammatory protein-1; PAF, platelet activating factor; RANTES, regulated on activation normal T-cell expressed and secreted; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1.

DNA가 histone residues주위로 루우프(loop)를 형성하므로 TATA box로 부터 멀리 떨어진 전사인자의 결합도 상호작용이 가능하게 된다. 기저전사기구에 결합하는 큰 단백질은 많은 전사인자와 작용하여 유전자 전사의 조정자(integrator)로 작용하는데 이러한 조절성(co