

# 탄소 이화 작용 억제 현상(CCR): 영양소를 최대한으로 활용하는 다양한 방법

우 성 화

POSTECH

E-mail: marswok@postech.ac.kr

## 요약문

대부분의 박테리아는 서로 다른 탄소원으로 구성된 혼합물로부터 기질을 선택적으로 사용할 수 있다. 선호 탄소원이 존재할 때, 비선호 탄소원의 이화 작용에 관련된 시스템의 발현, 때로는 효소 활성이 저해된다. '탄소 이화 작용 억제 현상(Carbon Catabolite Repression, CCR)'이라 불리는 이러한 현상은 전사 활성화, 전사 억제, 혹은 RNA 결합 단백질에 의한 번역 억제를 포함한 서로 다른 제어 기작을 통해 서로 다른 박테리아에서 수행된다. 또한, 많은 병원성 박테리아에서의 독성 인자 발현이 CCR에 의해 조절된다고 알려져 있다. 본 리뷰에서는 탄소원을 계층적으로 활용하기 위해서 여러 박테리아가 어떤 방식으로 진화되어 왔는지, 그 기작에 대해 다룰 것이다.

**Key Words:** Carbon Catabolite Repression (CCR), Carbon source

본 자료는 Carbon catabolite repression in bacteria: many ways to make the most out of nutrients. *Nat. Rev. Microbiol.* 6, 613-624 (2008)의 논문을 한글로 번역, 요약한 자료입니다.

## 목 차

1. 서론
2. CCR에 대한 통괄 제어 기작
  - 2.1. *E. coli* (대장균)에서의 기작
  - 2.2. *B. subtilis* (고초균)에서의 기작
3. CCR에 대한 오페론 특이적인 제어 기작
  - 3.1. 탄소원 운반 조절을 통한 제어
  - 3.2. 전사 인자 조절을 통한 제어

4. 다른 박테리아에서의 CCR
  - 4.1. Firmicutes (후벽균)에서의 기작
  - 4.2. Actinobacter (방선균)에서의 기작
  - 4.3. *Pseudomonas putida*와 *Acinetobacter bayly*에서의 기작
5. 결론

## 1. 서론

대부분의 박테리아는 다양한 화합물을 탄소원으로 사용하는 것이 가능하다. 박테리아는 이러한 다양한 탄소원을 동시에 대사할 수도 있지만, 접근이 쉽거나 빠르게 자랄 수 있도록 하는 탄소원을 우선적으로 대사하기도 한다. 1942년 Jacques Monod에 의해 밝혀진, 대장균에서의 포도당 (glucose)과 젖당(lactose)에 대한 선택적 탄소원 사용이 이에 대한 하나의 예시이다. 박테리아나 고등 생물을 대상으로 한 후속 연구를 통해 이런 선택적 탄소원 사용은 굉장히 흔한 현상이며, 많은 경우에서 포도당이 선호 탄소원으로 취급됨이 확인되었다. 게다가, 포도당의 존재는 다른 비선호 탄소원의 대사를 억제했다. 포도당이 다른 탄소원에 비해서 선호되는 이와 같은 현상은 '포도당 억제 (glucose repression)' 또는 '탄소 이화 작용 억제 현상(Carbon Catabolite Repression, CCR)'으로 불린다. 오늘날 우리는 CCR을 '**선호 탄소원이 존재할 때, 비선호 탄소원의 대사와 관련된 효소의 발현이나 활성이 억제되는 제어 현상**'이라고 정의한다.

박테리아가 가지고 있는 5-10%의 유전자가 CCR에 의해 발현이 조절될 정도로, CCR은 대부분의 박테리아에서 굉장히 중요한 제어 현상 중 하나이다. 선호 탄소원을 선택적으로 활용하는 것은 성장 속도를 결정한다. 따라서 다른 미생물과의 경쟁에서 살아남도록 하는 중요한 요인이기 때문에, 이 CCR은 자연 환경에서의 생존 경쟁에 중요한 역할을 한다. 게다가, CCR은 병원성 유전자의 발현에도 중요한 역할을 하는데, 이는 영양 공급원이 없어진 박테리아가 쉽게 새로운 영양 공급원으로 접근하도록 하기 위한 하나의 기작이다. 따라서, 자연계 또는 병원성 박테리아에서 CCR이 진화하도록 한 주요한 추진력 중 하나는 더 빠른 성장을 가능하도록 하는 특정 탄소원의 선택적 활용 능력이라고 할 수 있다.

자연계에 존재하는 대부분의 종속 영양(heterotrophic) 박테리아와 더불어, 기능적 독립 영양 (facultative autotrophic) 박테리아에서도 CCR은 관찰된다(기능적 독립 영양 박테리아에서는 유기탄소원이 존재할 때, 이산화탄소 고정과 관련된 유전자의 발현이 억제된다). 하지만, 예외가 몇 가지 있다. *Chlamydia trachomatis*와 *Mycoplasma pneumonia*와 같이 영양이 풍부한 숙주 환경에 고도로 적응된 몇몇 병원성 박테리아의 경우에는 CCR이 없는 것으로 보인다. 이러한 미생물은 몇몇 서식 환경에만 적응되어 작은 유전체를 가지며, 대부분의 제어 기작이 없는 것으로 생각된다. 다른 예시로, *Corynebacterium glutamicum*에서는 포도당과 다른 탄소원이 동시에 대사되는데, 이는 굉장히 드문 현상이다. 마지막으로, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Pseudomonas aeruginosa*와 같은 몇몇 박테리아에서는 포도당이 비선호 탄소원이고, 다른 선호 탄소원에 의해 대사 관련 유전자의 발현이 억제된다. 'Reverse CCR'이라고 불리는 이 현상은 해당 리뷰에서 다루지 않겠다.

많은 개체에서 대사 관련 유전자에 대한 CCR은 통괄 제어 기작과 오페론 특이적 제어 기작이 결합되어 수행된다. 해당 리뷰에서는, 이러한 기작을 전반적으로 설명하고, 다른 종류의 박테리아에서의 CCR에 대해서도 다루도록 하겠다.

## 2. CCR에 대한 통괄 제어 기작

CCR은 모델 미생물인 *E. coli* (대장균)과 *B. subtilis* (고초균)에서 가장 집중적으로 연구가 이루어졌다. 두 종 모두에서 CCR은 통괄 제어 기작과 오페론 특이적 제어 기작에 의해 작동된다. *E. coli*와 *B. subtilis*에서, 통괄 제어 기작의 결과는 비슷하여, 포도당이나 다른 선호 탄소원이 있을 때 비선호 탄소원 대사를 가능하도록 하는 유전자가 발현되지 않는다. 하지만, 이러한 결과를 위한 분자적 기작은 완전히 다르다. *E. coli*에서는 포도당이 있을 때 대사 유전자의 전사 활성화가 방해되며 CCR이 일어나는 반면, *B. subtilis*에서는 포도당이 있을 때 억제 단백질이 직접적으로 발현을 막는 방식으로 CCR이 일어난다. 이 두 미생물에서 CCR의 기작이 서로 다르긴 하지만, CCR을 야기하는 신호 전달 경로에서 PEP (phosphoenolpyruvate)와 PTS (phosphotransferase system)이 가장 중요한 역할을 하는 것은 동일하다.

PTS는 기본적으로, 관련 효소들의 연속적인 인산화를 통해 탄소원을 운반하는 동시에 인산화시키는 시스템이다. 이러한 운반 시스템은 박테리아에만 존재한다. PTS는 개별적으로 발현되는 세 가지 단백질(enzyme I (EI), Histidine protein (HPr), enzyme II (EII))로 이루어져 있다. EII는 PEP로부터 인산기를 넘겨 받아 연속적인 인산화의 시작을 하고, HPr의 His15 부분을 인산화시키는 역할을 한다. 그 다음으로 인산화된 HPr은 기질 특이적인 수송 단백질 EII의 A 도메인에 인산기를 전달한다. 이후, B, C 도메인을 통과하는 특정 기질로 인산기가 전달된다. PTS 단백질 사이의 인산화는 가역적이다. 따라서, PTS 단백질의 인산화된 정도는 PTS에 의한 수송 효율과 해당 과정의 흐름량을 대표하는 PEP/피브리산 비율에 영향 받는다. 영양 환경과 세포 대사 상태에 대한 반응에 따라 PTS 단백질의 인산화된 정도가 동적으로 변화하는 것을 통해서, PTS를 통한 신호 전달 및 유전자 발현 제어가 가능해진다. 장내세균과에서의 CCR은 대부분 EIIA에 의해 조절되는 반면에, 후벽균과에서의 CCR은 대부분 HPr에 의해 조절된다. 추가적으로 HPr (His-P)은 대사 효소나 전사 인자의 인산화에 관여하여 그들의 활성을 조절하며, EII나 EII 또한 그 자체로 유전자 발현을 조절하거나, 효소의 활성을 조절하기도한다. 흥미롭게도, 유전체 비교 분석(comparative genome analysis) 결과에 의하면, PTS는 원래 신호 전달 시스템이었고, 수송 기능은 이후의 진화 과정을 통해 획득된 것으로 보여진다.

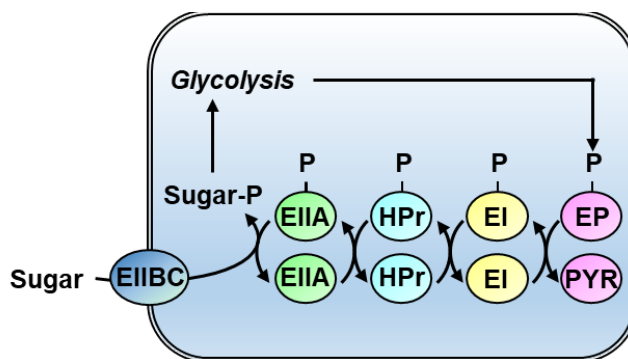


그림 1. PTS (phosphotransferase system)의 작용 기작.

### 2.1. E. coli (대장균)에서의 기작

E. coli에서의 CCR 통괄 기작에 관련된 주요 구성 요소는 전사 활성 인자 CRP (cyclic AMP (cAMP) receptor protein), 신호 전달 물질 cAMP, cAMP 생산 효소 AC (adenylate cyclase) 그리고 포도당 특이적인 EII의 A domain인 EIIA이다.

CCR에 의한 제어는 EIIA의 인산화를 통해 시작된다. 포도당이나 PTS를 사용하여 대사되는 또 다른 기질이 존재할 때, EIIA의 인산기가 떨어져 기질로 전달된다. 따라서, PTS로 인산기를 전달해 줄 PEP의 효용성이 중요하다. PEP에 비해서 피브루산이 많을 경우, EIIA는 대부분 탈인산화된다. 포도당처럼 빠르게 대사될 수 있는 탄소원을 대사하며 E. coli가 빠르게 자랄 때 우선적으로 EIIA는 탈인산화된다. 인산화되어 있는 EIIA는 막단백질인 AC를 활성화하는 역할을 수행한다. 세포막 안쪽에 붙어있는 AC와 EIIA 사이의 상호작용에 대해서는 최근 연구가 되어오고 있다. 인산화되어 있든 아니든, EIIA는 AC의 C 말단에 상호작용할 수 있고, 특히 인산화되어 있는 EIIA의 경우 AC을 활성화하여 ATP로부터 cAMP를 생산할 수 있도록 한다. cAMP는 수용 단백질인 CRP와 붙고, cAMP-CRP 복합체는 많은 대사 관련 유전자나 오페론의 프로모터에 붙어 발현을 활성화한다(해당 프로모터의 세기는 매우 약해서 cAMP-CRP 복합체 없이는 RNA 중합 효소의 결합이나, 이를 통한 전사 복합체의 형성이 어렵다). 흥미롭게도, cAMP-CRP 복합체는 단백질 코딩 유전자뿐만 아니라 E. coli에 있는 Spot42 나 CyaR RNA와 같이 단백질이 코딩되지 않는 small-RNA의 전사도 조절한다. 이와 같은 여러 방법을 활용하여, cAMP-CRP는 수많은 유전자의 발현에 간접적으로 영향을 주기도 한다.

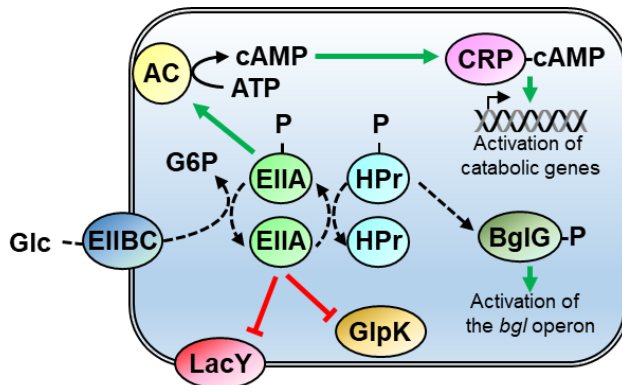


그림 2. 대장균에서의 CCR 기작.

### 2.2. B. subtilis (고초균)에서의 기작

모델 후벽균인 B. subtilis에서는 다면 발현성 전사 인자인 CcpA (Catabolite Control Protein A), HPr, 이기작용성 HPr kinase/phosphorylase (HPrK) 그리고 해당 과정의 중간체인 fructose-1,6-bisphosphate와 glucose-6-phosphate가 CCR의 주요 구성 요소이다.

*E. coli*의 CCR에서는 EIIA의 인산화 상태가 중요했지만, *B. subtilis*의 CCR 관련 신호 전달에 있어서는 HPr의 인산화 상태가 가장 중요하다. *B. subtilis*에서 HPr은 His15, Ser46 두 자리에 인산화가 될 수 있다. HPr (Ser-P)의 경우 CcpA 단백질의 이량체화를 돕는 역할을 하여 이를 오퍼레이터 부분에 붙을 수 있도록 돕는다. 이와 같은 종류의 HPr 인산화는 HPrK에 의해 활성화된다. 영양분이 부족한 환경에서는 phosphorylase 활성이 우세해지고, 이러한 활성은 세포 내의 무기 인산염이 쌓임에 따라 높아진다. 반대로, 좋은 영양분이 충분히 공급될 때 HPrK는 kinase로서의 역할을 하여, CcpA에 대한 보조 인자인 HPr (Ser-P)가 만들어진다.

CCpA에 HPr (Ser-P)이 결합하면, CcpA의 N-말단과 C-말단의 하위 도메인이 약간 회전되고, 이를 통해 CcpA의 N-말단 도메인이 DNA에 결합할 수 있는 구조가 된다. HPr (Ser-P)뿐만 아니라 HPr (His-P) 또한 CcpA와 상호작용하는데, 이로 인해 CCR이 억제된다. 추가적으로, 해당 과정의 중간체인 fructose-1,6-bisphosphate와 glucose-6-phosphate는 CcpA와 HPr (Ser-P)의 상호작용을 향상시키는 역할을 한다. 이러한 중간체의 결합은 HPr (Ser-P)의 아르기닌 잔기와 CcpA 이중량체의 두 개의 아스파라긴산 잔기의 상호작용을 돕는다.

HPr의 상동 단백질인 Crh 단백질 또한 CcpA의 DNA 결합을 돕는 또 다른 보조 인자이다. Crh는 His15 잔기가 없어서 HPrK에 의해 Ser46 잔기만 인산화되고, 오로지 제어 기능만 할 수 있다. 하지만, HPr에 비해 Crh의 발현량이 훨씬 낮고, CcpA에 대한 친화도의 경우 HPr (Ser-46)에 비해 Crh (Ser-46)가 열 배 가까이 낮기 때문에, Crh에 대한 기능적 관련성은 아직 논란의 여지가 있다.

CCR을 야기하기 위해서, 보조 인자가 결합된 CcpA 복합체는 프로모터의 *cre* (catabolite responsive element)로 불리는 특이적인 회문성 오퍼레이터 서열에 결합되어야 한다. 대부분의 *cre* 서열은 전사 시작점이나 프로모터 서열에 위치하지만, 아라비노스 오페론 및 *sigL* 유전자와 같은 몇몇 경우에는 *cre* 서열이 그 보다 훨씬 뒤에 존재하며, 이 경우 CcpA가 RNA 중합 효소의 결합을 방해하는 장애물의 역할을 할 것으로 예상된다. 흥미롭게도, CcpA가 프로모터의 앞쪽이 위치하는 경우도 있는데, 이 경우에 CcpA는 전사를 억제하는 것이 아니라 전사를 활성화하는 역할을 수행한다. 과잉 탄소 존재 하에서의 아세트산의 배출에 관련된 *ack*, *pta* 유전자가 하나의 예시이다. CcpA와 *cre* 서열의 결합에 의한 전사 제어에 더불어, CcpA는 간접적으로도 많은 효소의 작용을 억제한다.

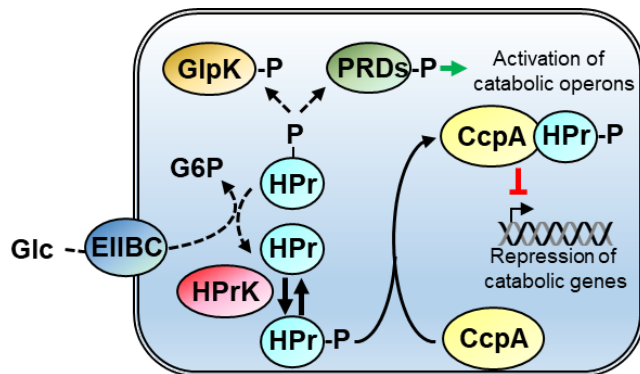


그림 3. 고초균에서의 CCR 기작.

### 3. CCR에 대한 오페론 특이적인 제어 기작

CCR과 관련된 기작에는 통괄 제어 기작에 더불어, 오페론-특이적인 기작 또한 존재한다. 이런 기작들은 오페론-특이적인 유도제의 생성 및 수송을 막거나(유도제 배제, Inducer exclusion), 오페론-특이적인 전사 인자의 활성을 줄이는(유도제 방지, inducer prevention) 방식으로 수행된다. 두 기작 모두 *E. coli*와 *B. subtilis*에서 연구가 된 바가 있다. 유도제 배제에 관련되어 가장 연구가 활발히 수행된 예시는 *E. coli* 유래의 젓산 오페론이고, 유도제 방지의 경우에는 *B. subtilis* 유래 bglPH 오페론이다. *E. coli*나 *B. subtilis*에 있는 글리세롤 키나아제(glycerol kinase) 활성에 관련된 CCR도 또 다른 하나의 좋은 예시이다.

#### 3.1. 탄소원 운반 조절을 통한 제어

*E. coli*의 lac 오페론은 알로락토스가 lac 전사 억제자에 결합하여 활성을 방해할 때 발현된다. 알로락토스가 생기려면 적어도 어느 정도의 젓당이 세포 내로 유입되어야 하는데, 젓당 운반 효소 LacY는 포도당이 존재할 때 활성을 잃어 버리기 때문에, 포도당이 존재할 경우에는 젓당이 운반될 수 없다. 여기서, 앞서 언급한 EIIA가 LacY의 활성을 조절하는 주요한 인자이다. 포도당이 없으면 EIIA는 인산화되고, LacY와 상호작용하지 않지만, 포도당이 존재하여 EIIA가 탈인산화되면, 이는 LacY에 결합하여 활성을 제거한다. 흥미롭게도, 이러한 상호작용은 젓당이 존재할 때만 수행된다.

젓당과 LacY가 결합하면, 막 바깥쪽의 젓당, 막에 박혀있는 젓당 운반 효소 그리고 세포막 안쪽의 EIIA가 합쳐져 복합체가 생성되고, 이러한 특별한 배열로 인해 LacY와 EIIA 사이의 상호작용이 가능해진다. 젓당뿐만 아니라, 말토스, 멜리바이오스, 라피노스, 갈락토스 등 여러 비선택 탄소원에 대해서도 동일하게 다음과 같은 작용이 일어난다고 알려져 있다. 수송 단백질의 대상이 되는 특정 기질의 존재 여부에 따라서 EIIA와 특정 수송 단백질 사이의 상호작용이 조절되기 때문에, 특정 순간에 활성을 잃어야만 하는 수송 단백질에 EIIA가 필요할 때만 결합하여 활성을 저해할 수 있는 것이다. *E. coli*에서 일어나는 포도당과 젓당 사이의 선택적인 탄소원 활용의 주요한 원인이 바로 앞서 설명한 유도제 배제이다.

유도제 배제는 gram-positive 미생물에서도 관찰이 되었는데, 여기서는 HPr이 기작의 주요한 구성 요소이다. *Lactobacillus brevis*에서 포도당이 있을 때만 생겨나는 HPr (Ser-P)은 갈락토스 수송 단백질에 결합하여 이를 비활성화한다. 반대로, *S. thermophiles* 유래의 젓당 수송 단백질은 HPr (His-P)에 의한 인산화를 통해 활성이 조절된다. 이러한 PTS에 속하지 않은 수송 단백질들은 PTS의 EIIA 도메인과 비슷한 도메인을 가지는데, 포도당이 없을 때, HPr (His-P)는 해당 도메인을 인산화시켜 젓당 운반을 활성화하고, 반대로 포도당이 있을 때는 HPr의 Ser46 잔기가 인산화되어 젓당 수송 단백질을 더 이상 활성화하지 못한다.

#### 3.2. 전사 인자 조절을 통한 제어

*E. coli* 와 *B. subtilis* 에서 모두, PTS의 대상이 되는 기질의 대사에 관련된 몇몇 오페론은 PRD (PTS-regulatory domain)을 포함하는 전사 인자에 의해서 조절된다. 이러한 전사 인자는 전사

활성제 혹은 RNA 결합 종결 방지(antitermination) 단백질의 역할을 수행한다. 이러한 활성은 특정 기질의 가용성 및 CCR에 의해 중첩된 여러 기작에 의해 조절된다. 이러한 전사 인자에 존재한 PRD는 포도당 혹은 다른 특정 기질의 존재 여부에 관련된 정보를 기반으로 PTS에 의해 인산화되고, 이를 통해서 PTS 관련 탄소원을 계층적으로 활용한다. 결론적으로, 이러한 조절 시스템은 PRD를 가진 전사 인자와 PTS에 포함된 특정 탄소원에 특이적인 EII로 구성되는 것이다.

PRD에 의해 조절되는 전사 인자는 *B. subtilis* 유래의 LicT 종결 방지 단백질에 대해서 가장 연구가 많이 이루어졌는데, 이 전사 인자는 베타-글루코사이드 대사에 관련된 *bglPH* 오페론의 발현을 조절한다. 베타-글루코사이드가 없을 때, 기질 특이적인 EII에 의해서 LicT인자의 첫 번째 PRD (PRD1)가 인산화되고 LicT의 활성은 억제된다. 베타-글루코사이드가 있을 때, 유입되는 탄소원이 인산화되며 LicT는 탈인산화되면서 활성화된다. 하지만, LicT의 활성은 해당 특정 탄소원뿐만 아니라, 포도당 혹은 다른 PTS 관련 탄소원에 의해서도 조절된다. 포도당이 있을 때 LicT는 비활성화되는데, 이를 활성화하기 위해서는 PRD1 부분이 탈인산화 되어야 할 뿐만 아니라, 두 번째 PRD (PRD2) 부분이 인산화되어야 한다. PRD2의 인산화는 HPr (His-P)에 의해 활성화되고, 이는 포도당이 없을 때 수행된다. 결과적으로, 베타-글루코사이드가 있어서 PRD1이 베타-글루코사이드 특이적인 EII에 의해 탈인산화되어 포도당이 없어서 HPr (His-P)에 의해 PRD2가 인산화되어 있을 때, LicT가 활성화되어 베타-글루코사이드의 대사가 가능해지는 것이다.

*E. coli* 유래의 BglG 종결 방지 단백질이나 *B. subtilis* 유래의 LevR 전사 활성 인자 또한 포도당의 여부에 따라 PRD 인산화 상태가 바뀌고, 이를 통해서 전자 조절이 된다고 알려져 있다. 두 경우 모두에서 단백질의 최대 활성을 위해서는 HPr에 의한 인산화를 필요로 한다. 흥미롭게도, *B. subtilis*에서 glucose의 수송을 조절하는 GlcT 종결 방지 단백질의 경우, 활성을 위해서 HPr에 의한 인산화가 필요하지 않기 때문에 포도당이 존재하기만 하면 활성을 보이는 것으로 알려져 있다.

## 4. 다른 박테리아에서의 CCR

*E. coli*나 *B. subtilis*의 CCR에 대해서는 연구가 많이 이루어져 있는 반면, 다른 박테리아의 CCR에 대해서는 연구가 충분히 이루어지지 않았다. 최근에서야 Firmicutes (후벽균), Actinobacter (방선균), 혹은 몇몇 수도모나스에 대한 CCR 기작이 밝혀져 본 리뷰에서 간단하게 다루고자 한다.

### 4.1. Firmicutes (후벽균)에서의 기작

Mycoplasma를 제외한 모든 Firmicutes은 *B. subtilis*의 CCR과 동일한 구성 요소(HPr, HPrK, CcpA)를 통해 CCR을 수행한다. CcpA에 대한 전사 분석을 통해서, *Lactococcus lactis* 유래의 CcpA는 탄소원 대사에 관련된 유전자의 발현뿐만 아니라, 자기 자신의 발현 또한 조절하는 것으로 밝혀졌다. 더 나아가, 유산균의 CcpA는 해당 과정이나 젖산 형성과 같이 대사의 일반적인 경로 또한 조절하는 것으로 밝혀졌다.

셀룰로스 용해성 clostridia에서는 셀룰로스 대사와 관련된 주요 구성 요소의 대부분이 CCR의 대상이 된다. *Clostridium cellulolyticum* 유래의 셀룰로스 대사와 관련된 *cip-cel* 오페론은 프로모터 부분에 CcpA 결합을 위한 *cre* 서열이 있어, CcpA에 의해 발현이 조절될 것으로 생각된다. 흥미롭게도, *C. cellulolyticum*에는 HPr 이나 EII가 없고, 대신에 *B. subtilis*에서 CcpA의 보조 인자의 역할을 한다고 알려져 있는 Crh와 비슷한 단백질이 존재하는 것으로 관찰되었다.

## 4.2. Actinobacter (방선균)에서의 기작

Actinobacteria 중에서는 *Streptomyces* 속의 *B. longum*나 *C. glutamicum* 유래의 CCR에 대한 연구가 진행되어 왔지만, 아직까지는 해당 종류의 박테리아에 대해 공통된 CCR 기작은 밝혀지지 않았다.

*Streptomyces coelicolor*에서 비선호 탄소원의 대사와 관련된 유전자의 CCR은 PTS와는 무관한 것으로 보여지며, 그 대신 포도당 키나아제(glucose kinase)가 CCR의 주요 구성 요소라는 것이 밝혀졌다. 해당 효소가 없는 돌연변이의 경우, 포도당뿐만 아니라, 다른 PTS 관련 기질이 존재해도 CCR이 생기지 않는 것을 확인했다. 포도당 키나아제가 다른 비선호 탄소원의 대사와 전혀 관련이 없기 때문에, 포도당이 대사되는 경로의 흐름량보다는 해당 효소의 생화학적 상태가 CCR에 중요한 요소일 것으로 생각된다. 해당 돌연변이 균주에 이중 포도당 키나아제를 발현했을 때, 포도당 대사는 회복되었지만, CCR은 회복되지 않은 결과를 통해서 해당 가설을 뒷받침할 수 있다. 따라서, 해당 종류의 미생물에서는 포도당 키나아제가 그 자체의 효소 활성뿐만 아니라 유전자 발현 조절의 역할을 하는 것으로 보여지는 것이다.

*C. glutamicum*은 자연적으로 아미노산을 잘 생산하여, 해당 균주의 탄소원 대사 관련 유전자의 발현 조절에 대한 연구가 굉장히 활발하게 수행되고 있다. 놀랍게도, 해당 균주는 여러 탄소원을 동시에 대사하는 것을 선호하는데, 앞선 경우와 비슷한 탄소원의 계층적 활용은 포도당과 에탄올 혹은 포도당과 글루탐산과 같이 특이적인 상황에서만 관찰되었다. 포도당이 존재할 때, 아직 알려지지 않은 기작에 의해 억제 단백질 RamB가 활성화되어 에탄올이나 아세트산 대사와 관련된 유전자의 프로모터 부분에 결합한다. 게다가, RamB의 발현은 또 다른 억제 단백질인 RamA와 함께 자가 피드백으로 인해 조절되는데, RamA는 아세트산에 의해 활성화된다. 따라서, 이와 같은 복잡한 조절로 인해서, 해당 대사 회로의 기질인 아세트산이 있을 때만 RamB가 특이적으로 CCR에서의 제어 단백질의 역할을 할 수 있는 것이다.

## 4.3. *Pseudomonas putida*와 *Acinetobacter bayly*에서의 기작

*E. coli*를 제외한 다른 장내미생물 중에서는 유일하게 *Pseudomonas putida*와 *Acinetobacter bayly*에 존재하는 CCR에 대한 연구가 수행되었는데, 해당 박테리아는 다양한 방향족 및 지방족 탄소원을 대사하는 것으로 알려져 있다. 하지만, 이 두 박테리아에 대한 CCR 기작과 탄소원 대사 조절은 *E. coli*와 전혀 다르다.



*P. putida*와 *A. bayly*에서는 주로 숙신산에 의해서 다른 탄소원의 대사가 억제되며, 이러한 숙신산에 의한 강한 억제 현상은 분류학적으로 비슷한 종류의 박테리아에서도 동일한 것으로 보인다. 해당 박테리아의 개별 대사 회로에 대한 CCR은 오페론-특이적인 억제 단백질의 발현을 조절하는 것을 통해서 이루어지는 것으로 알려져 있다. 이 억제 단백질은 특정 유도제가 존재할 때, 목적 오페론의 발현을 활성화한다. 하지만, CCR이 작동하는 조건일 때, 광범위한 RNA 결합 단백질 Crc가 전사 억제제의 mRNA 5' 부분에 붙어 번역을 억제한다. 따라서, 이러한 박테리아에서, CCR은 DNA에 결합하는 전사 인자에 의한 전사 과정에서의 조절보다는 RNA에 결합하는 단백질에 의한 번역 과정에서의 조절에 의해 수행되는 것으로 보여진다.

## 5. 결론

CCR은 박테리아에 있는 주요한 제어 현상이다. CCR은 주어진 탄소원을 가장 효율적으로 대사할 수 있도록 하는 현상이며, 이는 영양이 부족한 환경에 쉽게 노출되는 자연계의 미생물이나, 숙주가 가지고 있는 잠재적인 영양분에 접근하고자 하는 병원성 박테리아에게는 생존에 매우 중요한 현상이다. 이러한 일반적인 중요성 때문에, CCR이 거의 대부분의 박테리아에 존재하는 현상이라는 사실은 크게 놀랍지 않다. 하지만, 여러 그룹의 박테리아는 CCR을 수행하기 위해서 각자 다른 방식으로 진화해왔다.

CCR의 기본적인 원리는 잘 알려져 있지만, 더 세부적인 내용은 아직 알려져 있는 않은 부분이 많다. *E. coli*에서조차도, EIIA가 어떤 방식으로 AC의 활성을 높이는지 알려져 있지 않다. 다른 모델 미생물인 *B. subtilis*에서도, HPrK나 Crh의 기능에 대해서 아직 많은 논란이 있다.

다른 모델 미생물이 아닌 박테리아에서는 이제서야 CCR에 대한 연구가 시작되고 있다. 예를 들어 *P. putida* 유래의 Crc가 어떤 신호를 받아들여 활성을 가지는지, *S. coelicolor* 유래의 포도당 키나아제가 어떤 경로를 통해서 CCR을 제어하는지에 대해 아직 모르기 때문에 추가적인 연구가 필요한 실정이다.

그럼에도 CCR은 세포 내에서 통괄적으로 수행되는 제어 현상 중에서 가장 연구가 많이 이루어진 현상이다. CCR에 대한 추가적인 분석이 진행된다면, 미생물학자들은 복잡한 제어/조절 네트워크에 대한 더 심도 깊은 통찰력을 가지게 될 것이다.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information Center.

우성화(2020). 탄소 이화 작용 억제 현상(CCR): 영양소를 최대한으로 활용하는 다양한 방법. BRIC View 2020-R36  
Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3633> (Nov. 05, 2020)

Email: member@ibric.org