

보도자료



미래를 개척하는 지식 공동체



서울대학교
SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	2024. 3. 12.(화) 오전 4:00부터 보도
	국제엠바고를 준수하여 주시기 바랍니다
문의	연구단장/연구책임자 기계공학부 신용대 교수(02-880-7388) / 교신저자
	연구단/연구진 이계현 연구원 / 제1저자

■ 제목/부제

제목	신경 시냅스 구성 단백질 상분리 거동 규명
부제	단백질 상분리 열역학적 조절 원리 이해

■ 요약

연구 필요성	세포 내부에는 단백질, 핵산과 같은 여러 생체분자들이 모여 응집되는 현상이 자주 관찰된다. 최근 이러한 응집 현상이 물과 기름이 분리되는 것과 유사한 상분리에 의해 이루어짐이 밝혀지고 있다. 세포 내 생체분자들이 상분리하여 이루는 구조를 응집체라고 하며, 응집체는 수십에서 수백 개의 상이한 생체분자로 구성되어 있다. 특히 신경세포의 시냅스에는 이러한 단백질 응집 현상들이 다양하게 관찰된다. 그러나 응집체를 이루는 각 구성 요소들이 어떻게 상분리 현상에 관여하며, 응집체 형성을 조절하는지에 관한 자세한 기전은 밝혀지지 않았다.
연구성과/기대효과	본 연구팀은 억제성 시냅스를 구성하는 주요 단백질들을 모델로 하여 여러 생체분자로 구성된 상분리 시스템이 어떻게 열역학적으로 조절되고, 나아가 이러한 거동이 어떻게 억제성 시냅스 형성 과정에 기여하는지 규명하였다. 우선 억제성 시냅스를 이루는 핵심 골격 단백질인 gephyrin의 상분리 거동을 단백질 도메인 단위에서 분석하여, 상분리에 기여하는 주요 분자 기전을 밝혔다. 또한 다른 억제성 시냅스 구성 단백질들이 gephyrin의 상분리 거동을 열역학적으로 각각 상이하게 조절함을 정량적인 수준에서 규명하였다. 본 연구에서 사용한 접근법은 세포 내 다양한 응집체를 분석하는데 적용될 수 있으며, 향후 신경세포 시냅스를 기능적으로 조절하여 관련 뇌질환 치료에 활용할 수 있는 신규 약물을 개발하는데도 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

■ 본문

<p>□ 억제성 시냅스 상분리 거동 규명</p> <p>○ 서울대학교 공과대학 기계공학부 신용대 교수 연구팀은 대구경북과학기술원(고재원 교수) 및 부산대학교(최정모 교수) 연구진과 함께 신경세포 시냅스의 응집 현상을 일으키는 단백질 상분리 조절 원리를 규명하였다고 밝혔다.</p>

- 신경세포 억제성 시냅스에는 골격 역할을 수행하는 gephyrin 단백질, 신경전달물질 수용체 및 접착단백질 등이 국소적으로 응집되어 있다. 본 연구팀은 이들 억제성 시냅스의 주요 구성 요소들의 상분리 거동을 분자 단위에서 분석하였다.
- 연구팀은 gephyrin 단백질의 비정형 링커 도메인이 액체-액체 상분리 현상에 중요함을 밝혔다.
- 추가적인 신경생물학 실험 및 분자 시뮬레이션을 통하여 링커 도메인에 의한 상분리 조절이 분자 내, 혹은 분자간 전기적 상호작용과 이를 통한 gephyrin 단백질의 구조적 변형에서 발생한다는 사실을 발견하였다.

□ 결합 단백질에 의한 스캐폴드 상분리 조절

- 연구진은 억제성 시냅스 수용체 등의 구성 요소들과 gephyrin 단백질간의 상호작용 세기 및 방식에 따라 gephyrin 상분리의 열역학적 안정성이 상이하게 조절됨을 밝혔다.
- 한발 더 나아가 연구진은 생쥐 뇌 신경세포에서 광유전학적 상분리 제어 시스템을 활용하여, gephyrin 결합 단백질의 국소적인 분포에 의해 신경세포 세포막에 정착된 gephyrin 단백질 상분리가 유도될 수 있음을 입증하였다.
- 세포 내부의 다양한 상분리 응집체들이 세포의 대사 및 기능 조절에 핵심적으로 작용하기 때문에, 이번 성과는 향후 이러한 상분리 응집체들의 형성 및 조절 원리를 이해하는데 폭넓게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.
- 본 연구결과는 미국 국립과학원에서 발행하는 세계적인 학술지인 'PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)'에 게재되었다.

□ 연구결과

Thermodynamic modulation of gephyrin condensation by inhibitory synapse components

Gyehyun Lee, Seungjoon Kim, Da-Eun Hwang, Yu-Gon Eom, Gyubin Jang, Hye Yoon Park,
Jeong-Mo Choi*, Jaewon Ko*, and Yongdae Shin*
(Proceedings of the National Academy of Sciences, *in press*)

본 연구팀은 신경세포의 억제성 시냅스에서 핵심적인 골격 단백질로 작동하는 gephyrin의 상분리 거동을 단백질 도메인 단위에서 분석하였다. Gephyrin의 비정형 링커 도메인이 분자 내, 또는 다른 분자 도메인과의 정전기적 상호작용을 통해 상분리에 핵심적인 역할을 수행함을 밝혔다. 나아가 gephyrin과 다른 억제성 시냅스 요소들과의 공발현을 통해 gephyrin의 상분리 거동이 조절될 수 있음을 발견하였다. 또한 광유전학적 상분리 제어 시스템을 이용하여 gephyrin 결합 단백질의 국소적 축적에 의해 gephyrin 상분리가 신경세포 세포막에 유도될 수 있음을 입증하였다.

□ 용어설명

- 상분리: 물과 기름처럼 두 개 이상의 물질이 혼합되었음에도 서로 섞이지 않고 두 가지 이상의 액체로 분리되는 현상. 상분리에 의해 여러 개의 상(phase)이 공존하게 되고, 각 상은 상이한 조성 (composition)으로 이루어짐. 상분리는 분자간의 상호작용, 온도, 다른 분자들의 존재에 따라 큰 영향을 받음.
- 응집체: 세포 내부에서 상분리에 의해 다양한 조성을 갖는 액체 방울 형태의 구조들이 존재함이 최근 여러 연구에서 보고되며 의생명과학 분야에서 큰 각광을 받고 있음. 이렇게 생체분자들이 서로 상호작용하여 상분리되어 이루는 구조들을 응집체(condensate)라고 함.