

제9회 특별한 뇌과학

2017. 9. 10

제 2강. 전사인자, Alternative Splicing

이번 강의

- ✓ 16개의 말뚝 : 많은 핵심

→ "이름"만 알기 ---> 의미는 차츰차츰 따라오면 된다.

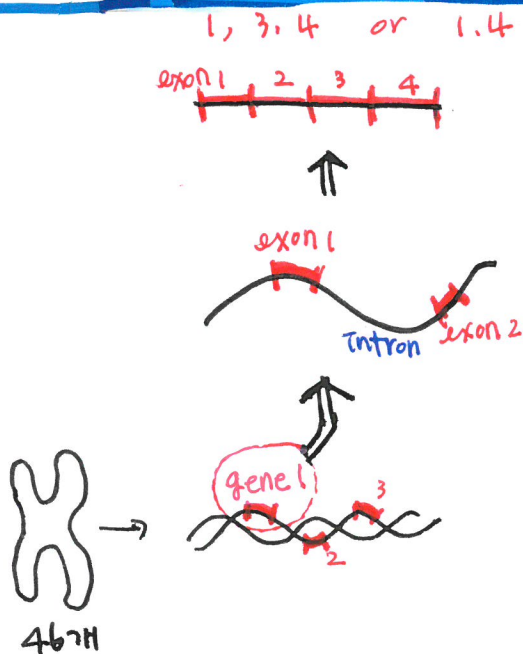
TF

transcription factor

That's all!

- '의미'보다 먼저 '이름'을 먼저 세팅한다.
알고 싶은 값들이 생길 때까지 '이름'만 되풀이
TF에서 한발자국도 벗어나지 않는다.
'강조'하는 것이 필요할 뿐이다.

Alternative Splicing



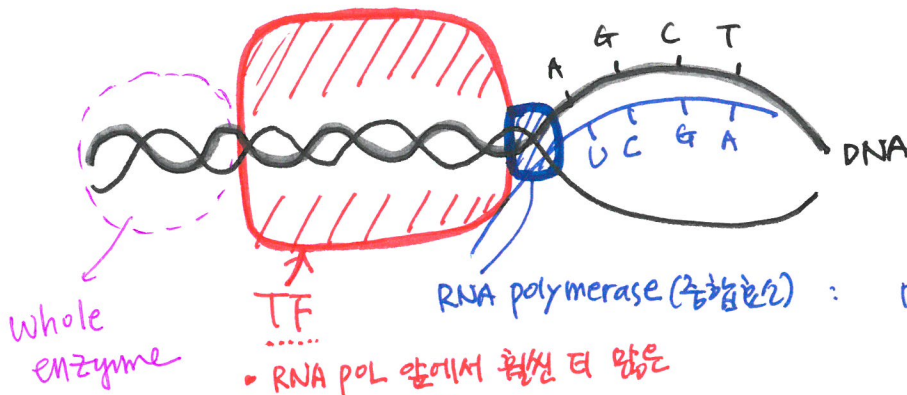
- '유전자'는 DNA의 일부 라는 것이
실체이다.

← 항상 '실체'를 보라. 기능과 작용을
알기 전에 '실체'를 확실히 할 것.

- 4. '단백질'의 실체는 '아미노산'

- 분자생물학 전체이며,
정확히 이해하면 사람의 다양성을 알게 된다.
- genome 약 20,000개 = 1.8m (한 개의 분자)
TF 정하는 coding 부위의 5nm 코디
양이 더 많다. 핵속에
들어있다.
- ③ DNA 1.5% 정도가
단백질을 지시하는 코드로이다
23개 유전자쌍, 46개를 모두 연결하면
1.8m → 30억개의 염기쌍 (60억개 염기)
"1.5%가 유전자"이다.

- 1개 염색체당 약 400여개 genome (유전자)
- ① 유전자가 겹침하게 분포하며
- ② exon과 intron이 뒤죽박죽 섞인상태
- ③ exon의 정보만 잘라내야 한다.



RNA polymerase (중합효소) : DNA에 있는 단백질 정보 (code)를 불러낸다

- RNA pol 앞에서 훨씬 더 많은 사전작업을 한다.
- RNA 만드는 것을 조절하는 단백질이고 유전자가 coding 하는 영역보다 TF를 만드는 단백질을 coding 하는 유전자 영역이 훨씬 더 크다.

• AMPA, NMDA vs TF 차이 설명

- DNA에 정보가 있다.
- AMPA, NMDA 막 channel이 많아질수록, 정확하게, 빨리. 많이 생겨야 '기억'을 잘한다.

- 시냅스 단백질이 1만개 (~10만개) 이중 정품은 30% 수준. 나머지 불량품 70%는 '폐기'해야 한다.

제품관리 주역이 바로

'TF' 이다

- '리쿠르타' signal이 되면 '필요한 단백질을 만들기 위한 '모여라' signal (eg. 소화효소 만들기 Hb 만들어라...)

- ① 종류 다른 1만개 단백질 중에서 (eg. pepsin 만들기 위한 단백질만 (TF) 리쿠르타

② 준비왕인 즉 'RNA polymerase' 작동

③ 30% 정품, 70% 불량품 단백질 ~> 불량품 ↓

④ "Whole enzyme" (필요한 enzyme이 모두 모인 상태)

* 전사제하 *

; 새로운 학문 분야로 등장

TF 100여개 단백질은

지난 진화과정에서 변화되어 왔다.

(eg. 망고스 다리 밤바닥

: 빙하시대에 적응하기 위한

RBC 함량이 다를 것

빙하지역 망고스리

RBC O₂ 결합력이

온대지역 생명보다 크다

빙하지역에서 적응하기 위해

적혈구의 '생소도'가

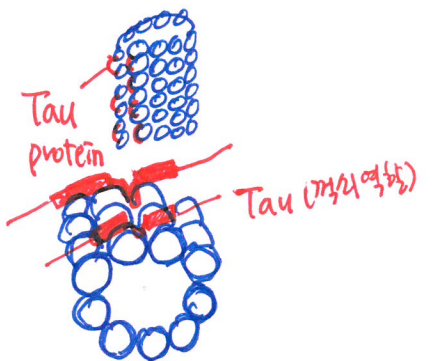
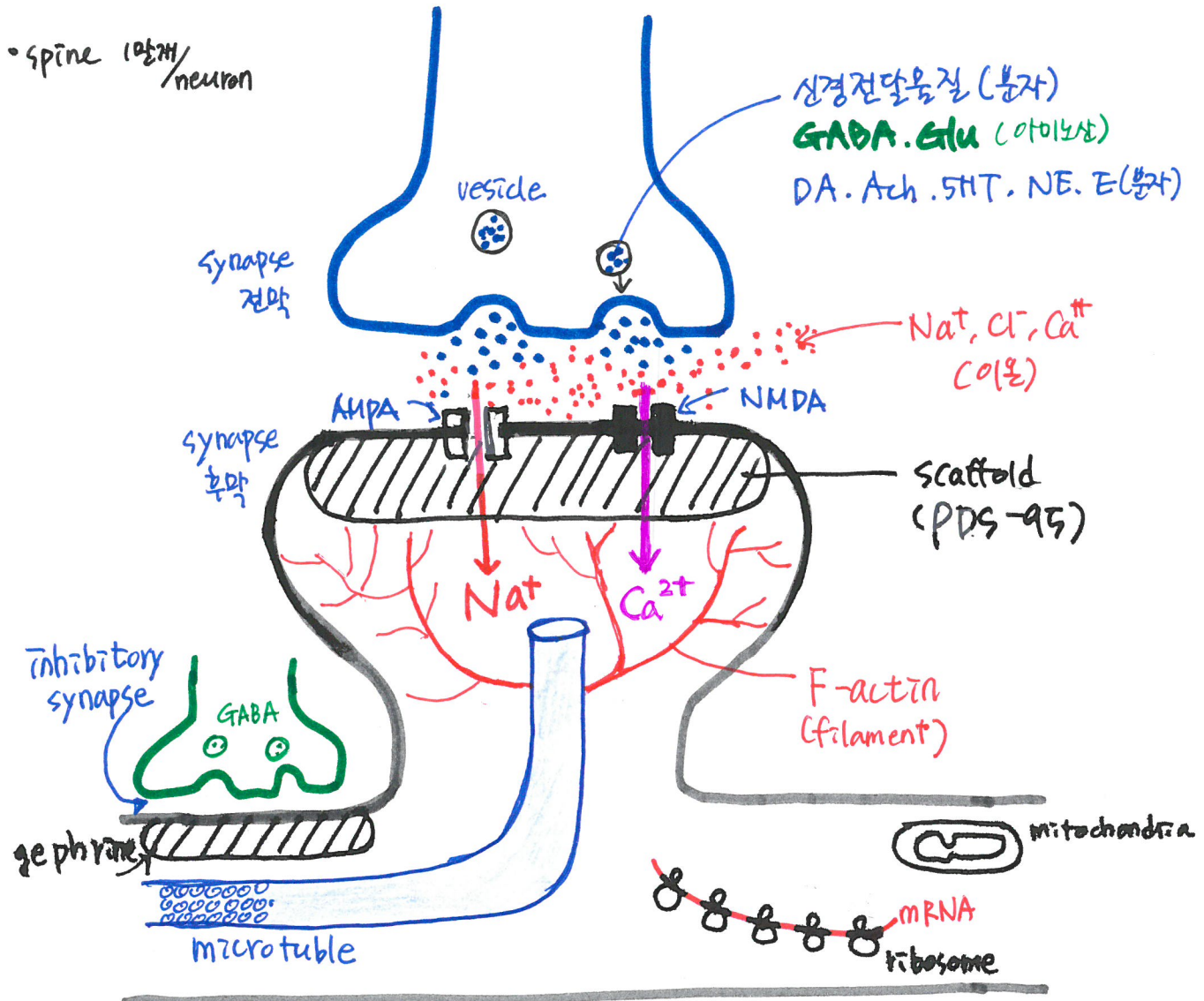
더 높도록 진화했다.

eg. 몽골리안, 잉카

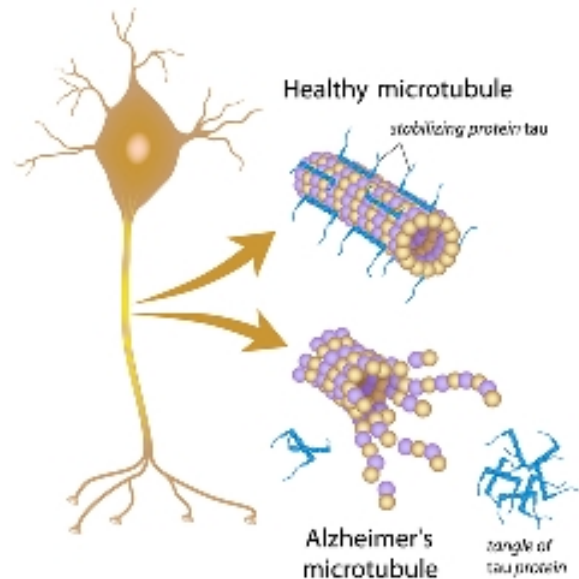
- 산소에서도 잘 적응할 수 있도록 단백질 변화가 일어났다)

⑤ 정품 단백질이 생생

[Glu 80% accelerate
GABA 20% break → 불끄기



[]



↖ 막통과하는 성질

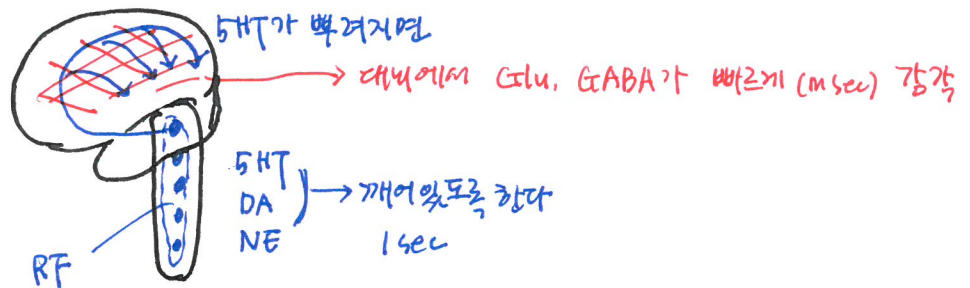
- synapse 전·후막 사이 공간 : Na^+ , Cl^- , Ca^{++} (이온) ← 바깥에서 온 것 (이온)
synapse 전막 속이 있던 vesicle 물질 : 신경전달물질 ← 세포에서 온 것 (분자)
↳ channel 통과하지 못하리
channel을 열어주는 열쇠 역할

- **Glu, GABA** (아미노산류) : 이온의 1000배 빠르기. (msec 수준)
자극에 대한 '강각' ⇒ 의식의 내용
- DA, Ach, 5HT, NE, E (분자) : 의식의 상해, 분위기 잡기

i) 대서양 channel 라 역할 ≡ slow. 은근~하다. 분위기를 잡는다.

ii) cortical arousal (대뇌 피질의 각성)

iii) 뇌간 부위의 RF (reticular formation)



- * RF { 상행 의식 조절 : 5HT, DA, NE
하행 운동 조절

· 명상 : 의식의 내용을 없애나. 의식의 상해도 있음

* 일화 기억 : 매우 빠르게 기억된다

→ 'Glu' : 있는 부분을 더 명확하게 (흥분)

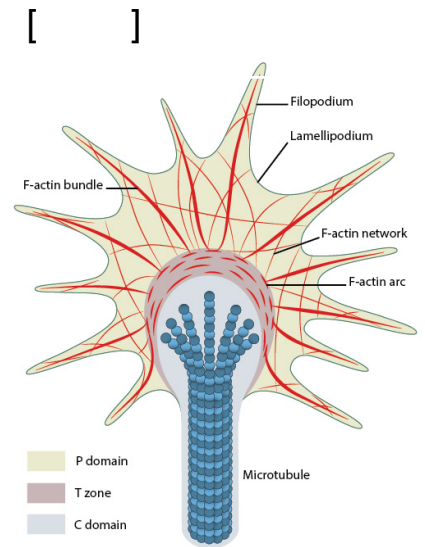
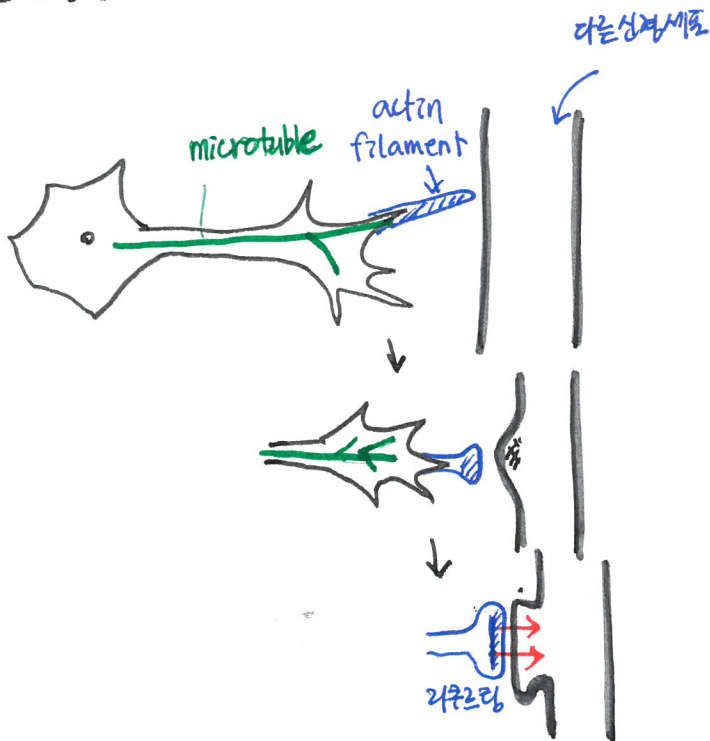
GABA : 없는 부분을 지워주기 (억제)

분개하는 역할을 하며 만약 이 GABA가 작동하지 않으면

→ '강각' 발작 상태가 된다.

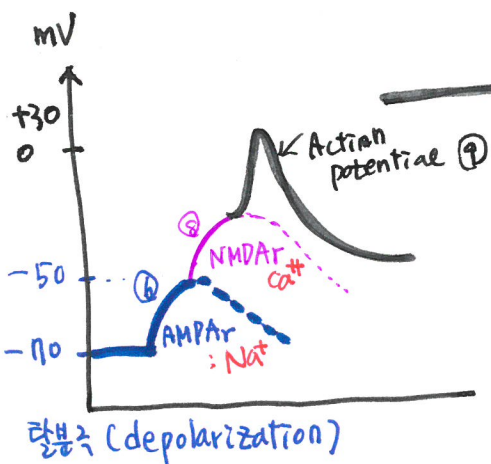
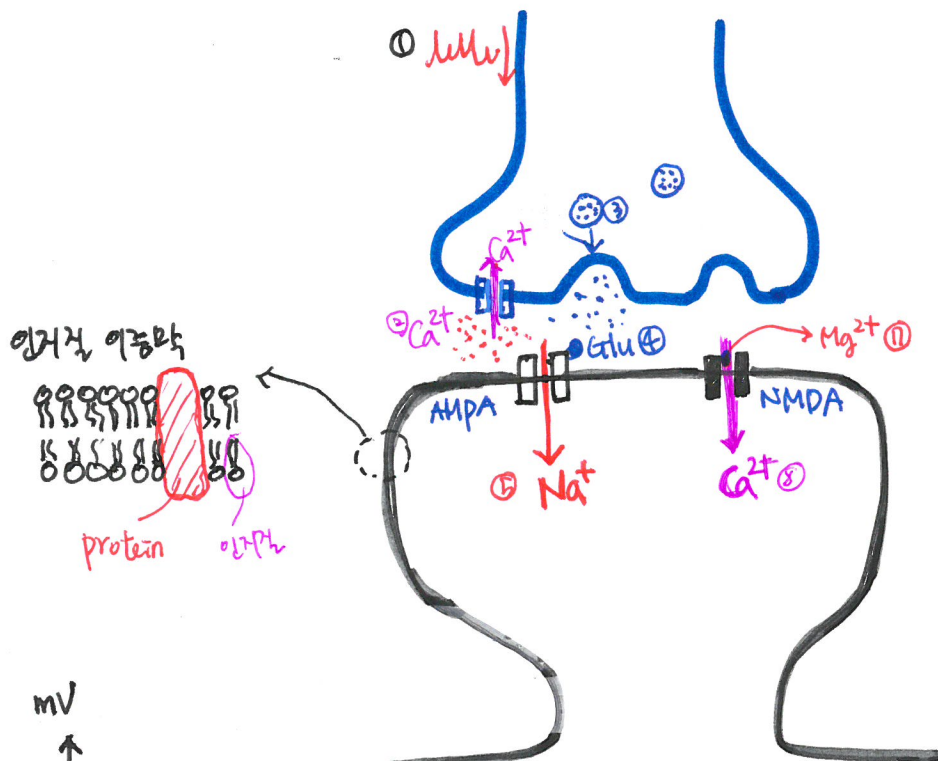
(ii) '기억' AMPA 'Glu' channel을 통해서 온다.

● growth cone (성장세포)

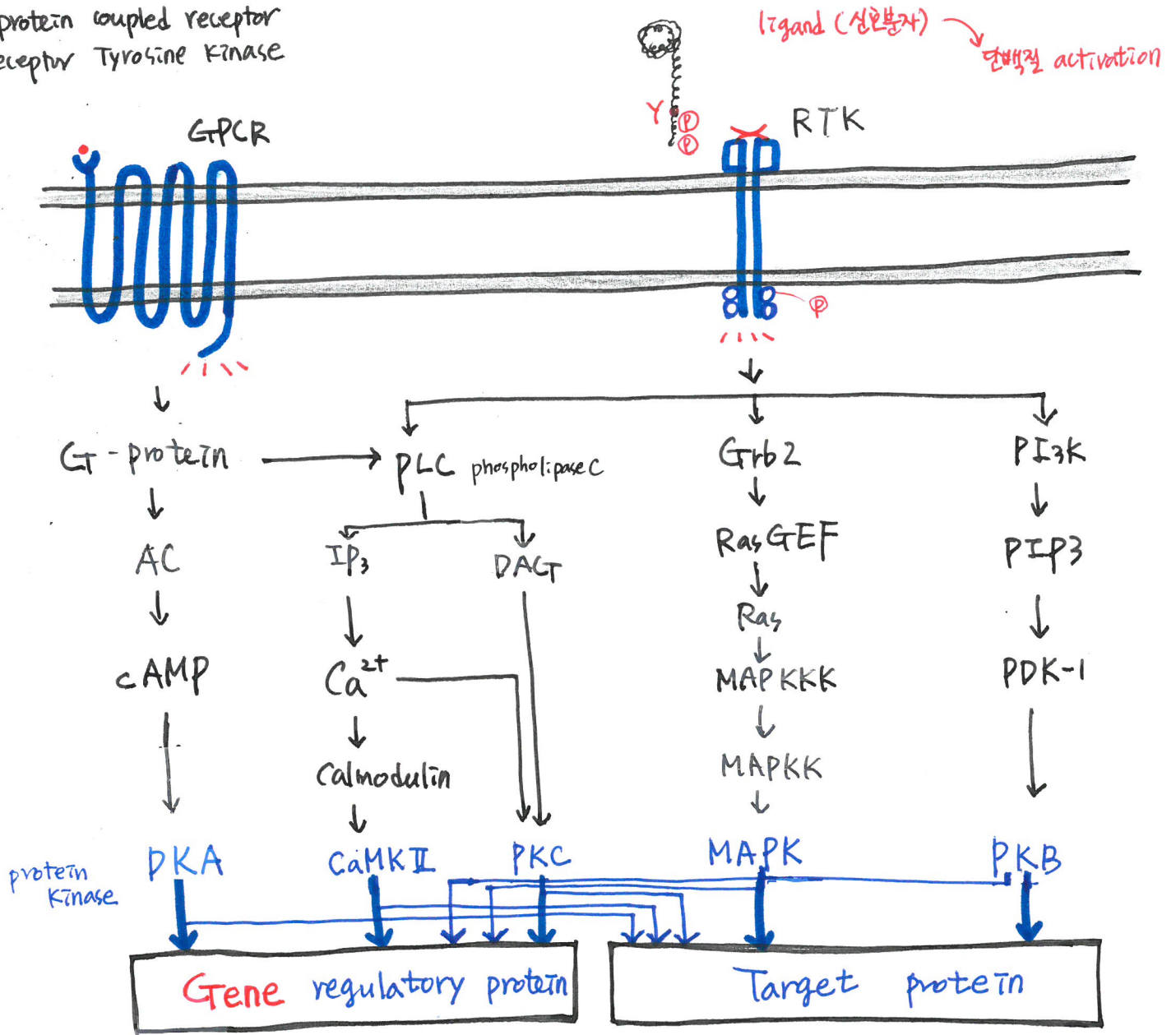


[순서]

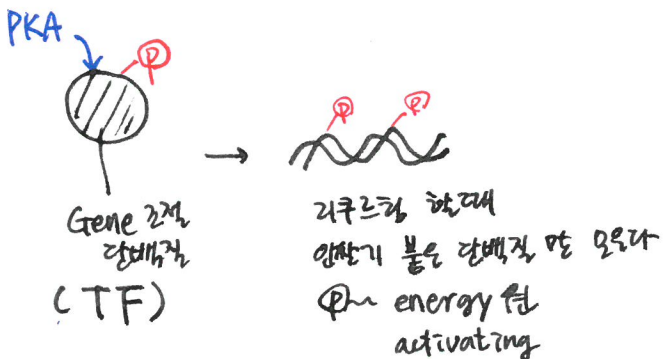
- synapse 전막
- ① 전압 pulse (시냅스 전막)
 - ③ Ca^{2+} influx (시냅스 전막)
 - ② 글루 분비
 - ④ AMPA 에 글루가 붙음
- synapse 후막
- ⑤ AMPA 에 Na^{+} influx
 - ⑥ $-70mV \rightarrow -50mV$ depolarization (탈분극)
 - ⑦ NMDA 의 Mg^{2+} 제거
 - ⑧ NMDA 에 Ca^{2+} influx
 - ⑨ Action potential 발생

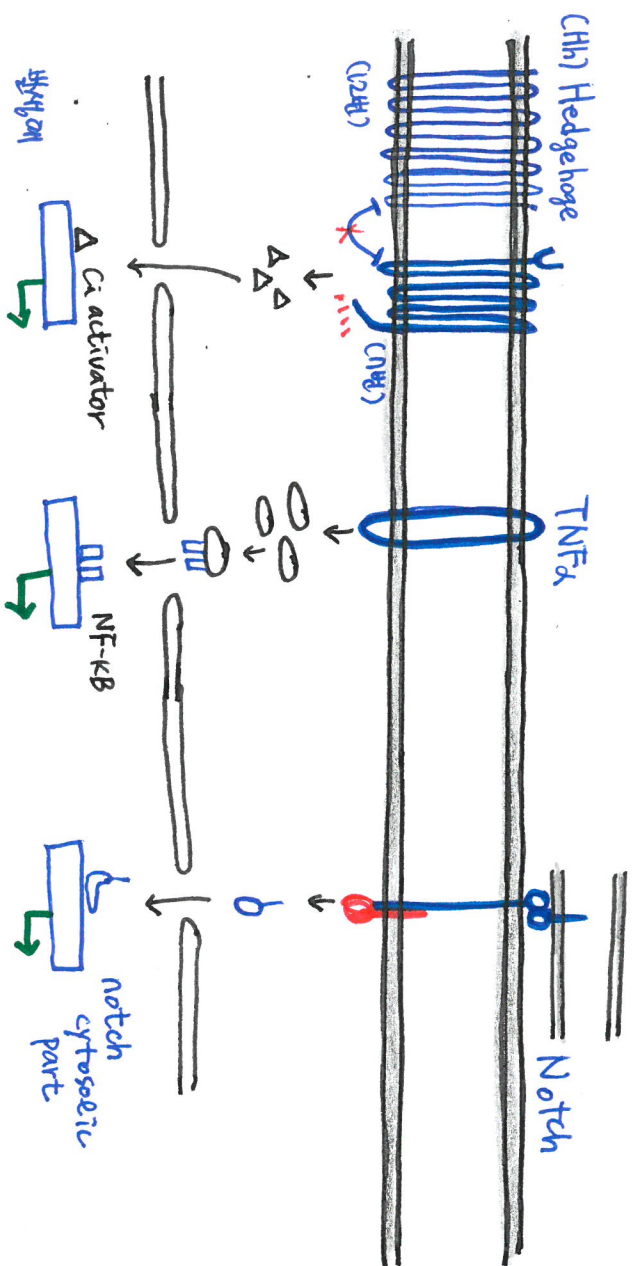
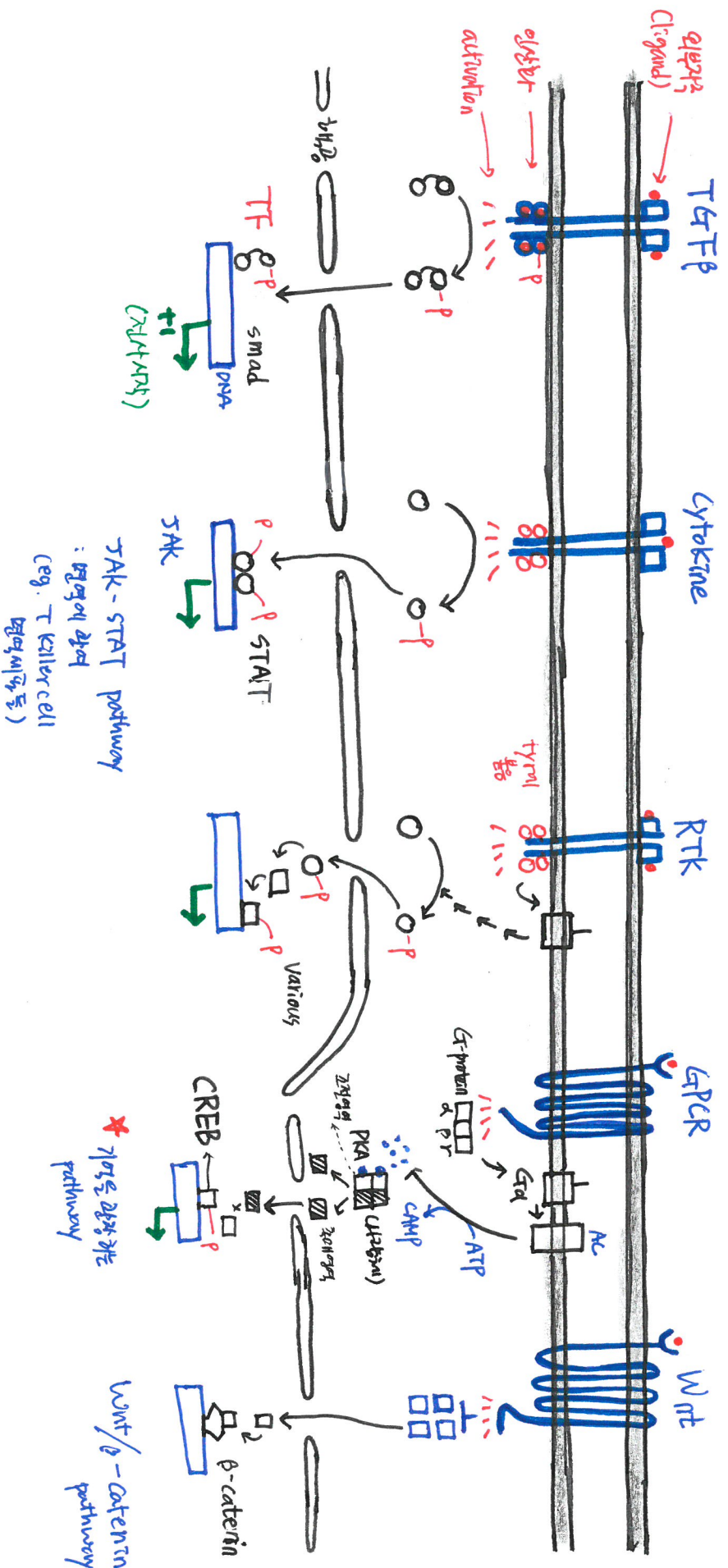


G protein coupled receptor
Receptor Tyrosine Kinase



DNA를 조절
by protein kinase
즉 P를 붙여줌으로써 작동





< TF 활성화 및 억제 사례 >

이차전사

* 유전자 자체보다 더 중요한 것은
"전사조절인자" (TF)이다.

[공부의 방법]

1. 또박 또박 ↔ 밑줄 밑줄
2. 그리고 쓴다 ↔ 짝장 끼고 쓴다
3. 모은다
한 곳에 모아서 10번 이상 그리고 적은 후
한 곳에 모아 적는다
(박사님의 A4)


[용어]

GPCR	G protein coupled receptor
RTK	Receptor Tyrosine Kinase
AC	adenylyl cyclase
PKA	protein kinase A
PLC	phospholipase C
IP ₃	inositol triphosphate
DAG	diacyl glycerol
Grb2	growth factor receptor-bound protein 2
RasGEF	Ras guanine-nucleotide exchange factor
MAPKKK	mitogen-activated protein kinase kinase kinase
PI3K	phosphatidylinositol 3-kinase

TGF transforming growth factor
TGFβ 이 ligand 붙으면 (외부 signal)



→ 세포내 전달기능 있음

→  을 활성화
(단백질)

→ 핵안으로 들어가서 DNA 조절부위에
붙음 (TF)

Cytokine 면역세포가 분비하는 모든 물질

smad

STAT signal transducer and activator
of transcription

PKA (428계)

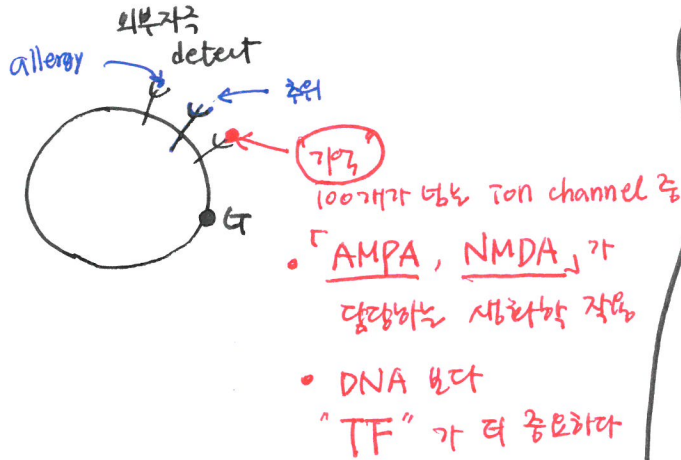
CREB



→ cAMP response element binding
→ 세포핵에 넣고
→ 핵안으로 들어

TNFα tumor necrosis
factor α
종양괴사인자 α

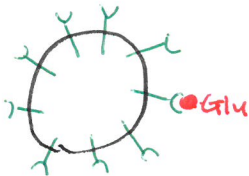
NF-κB nuclear
factor
Kappa B



• 우리가 새로운 공간으로 갈려면 필요한 것은 "새로운 단백질" 이다.

• 생명이란 '단백질' 공장이다.
외부 자극에 대해 receptor (channel) 이 자극을 받아들이면 세포 내에서 '(새로운) 단백질' 을 만들어 내기 위해 순차적으로 작용이 시작된다.

세포 표면이 수많은 receptor 가 존재한다.



'Glu' channel
AMPA GluRI
...
수많은 receptor 존재

Gene expression
'TF' 가 작동해야 한다

매순간의 끊임없는 '자극' 에 대해 반응한다.
'기억' 도 동일한 과정이다.

매순간 '기억' 하고 '기억' 을 불러오는 과정에도 DNA 가 필요하다. (핵안으로 signal이 들어간다)
기억을 불러내기 위한 '단백질' 이 필요하고

TF 가 작동한다.

각각 다른



변환성을 살펴보면

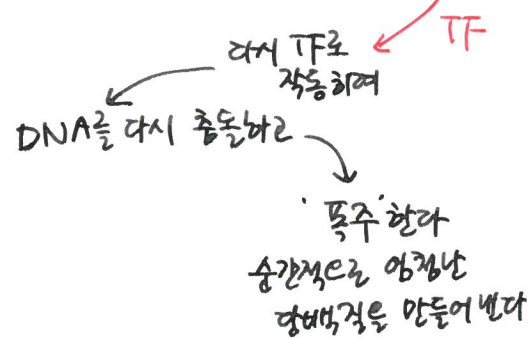
'기억' 이라는 특수성을 알게 된다.

모든 것은 DNA 와 단백질이 이루어낸 현상이다.

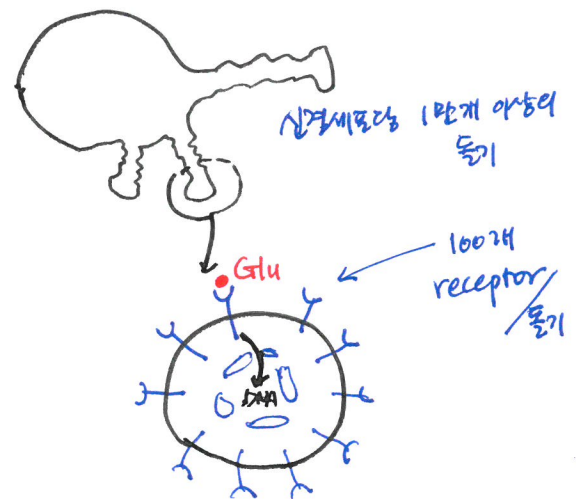
DNA 와 단백질 입자의 충돌 현상이다.

(충돌) TF

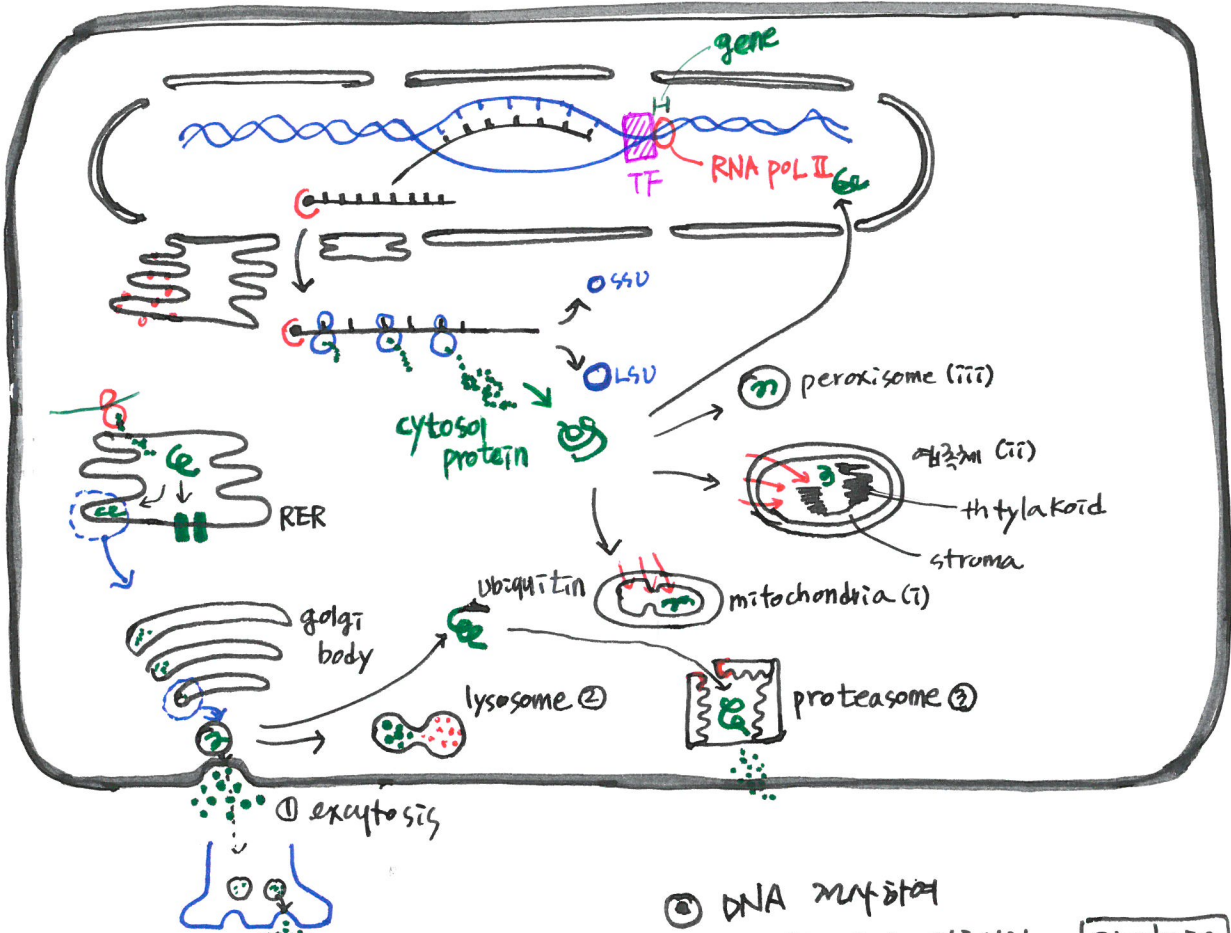
사슬이 풀리면 새로운 단백질을 만들고



● 수 천, 수 만가지 단백질의 작용 중에서도 신경세포 한 부분에서 일어나는 과정 중 한 가지가 '기억' 이 뿐이다.



[미토 환경에서 살아가는 단백질]



① RER → 미토 밖 → exocytosis → 미토 밖
TGN → exocytosis → 미토 밖
미토 밖에서 미토 밖으로 이동한 Mb
즉, 원래 있던 곳으로 간다
불감품 (=움직임 저지 없다) → 책 한권의
주제이다.

② Lysosome 속에서 분해된다
③ Ubiquitin 을 붙여
→ 폐기
vesicle lysosome 재합

ubiquitin
폐기 signal
죽음의 입맞춤

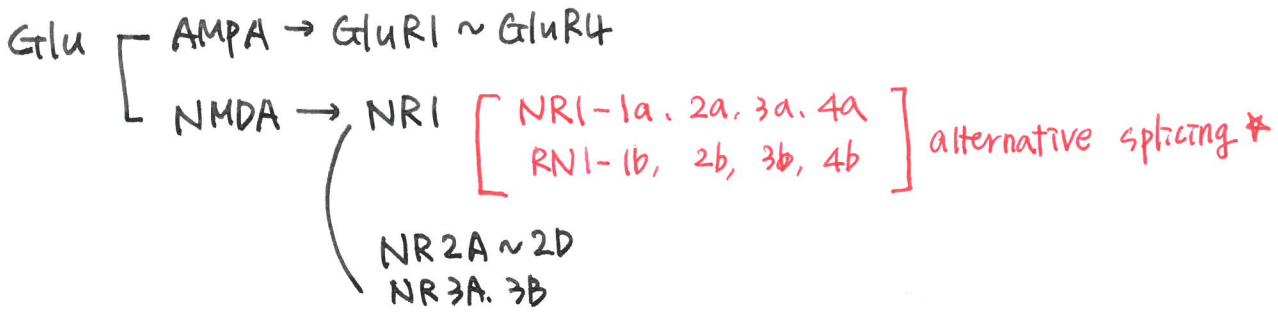
④ DNA 검사하여 mRNA 에서 만들어진 protein 이 어떤

- ① cytosol protein
- ② 미토 2기관으로 이동
 - i) mitochondria
 - ii) 엽록체
 - iii) peroxisome

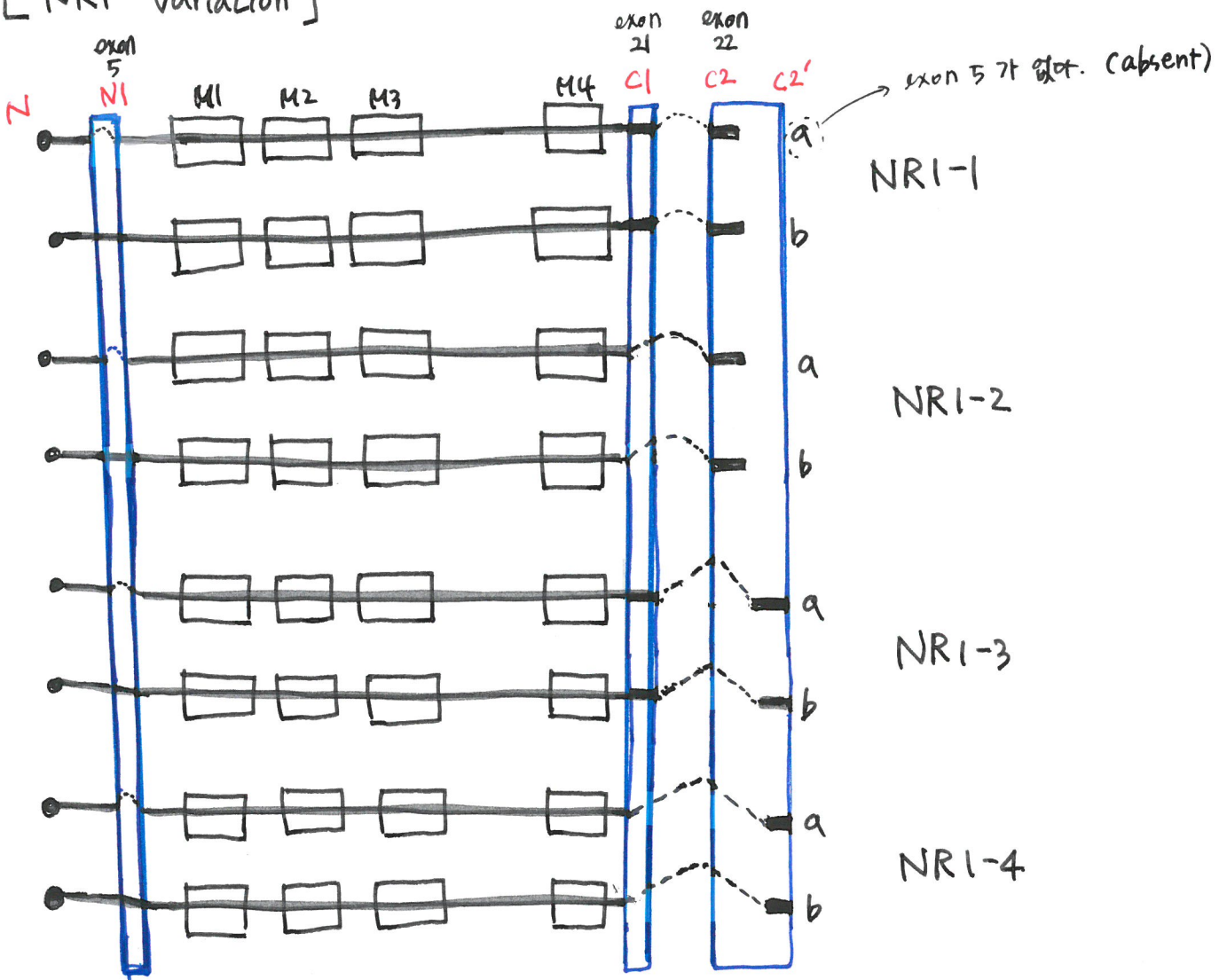
④ 가장 중요한 route : 엽록체로 이동
"TF" 로 작동한다

⑤ Alternative splicing
인간의 다양성을 이해할 수 있는
'달서'가 된다.

[NMDA channel & Alternative Splicing]



[NR1 variation]



- NMDA_r ⇒ dimeric NR1(2)/NR2A(2), NR1(2)/NR2B(2)
trimeric NR1(2)/NR2A/NR2B

- 무차등등등 C 말단의 variation이 없다. 차등등등은 30여년 분자 수준의

'다원적' 한 결과이다.
⇒ 다양성