

제9회 특별한 뇌과학

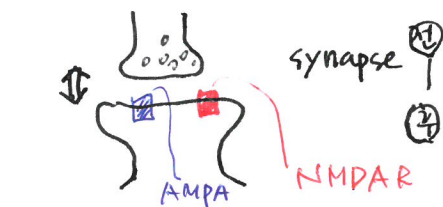
2017. 9. 3

제 1강. 시냅스와 기억

Activity

Activity dependence

- 치매, 기억을 상실했던 결론은 '연습이 하면 잘 한다' ^{자주} activity dependence ^능 덕분에 된다.
- ; 분자적 수준에서 이루어 지고 있다



synapse 전·후막 간의 대화 (response)
 순간적 마주치기 현상이다.

(coincidence detector) 동시탐지기
 무연탐지기
 ; 동시에 흥분해야 한다.

「각 기억-치매-정신분열」
 모두 같은 현상이다.

synapse 간 2 channel의 작동 (작동순서) ①~④

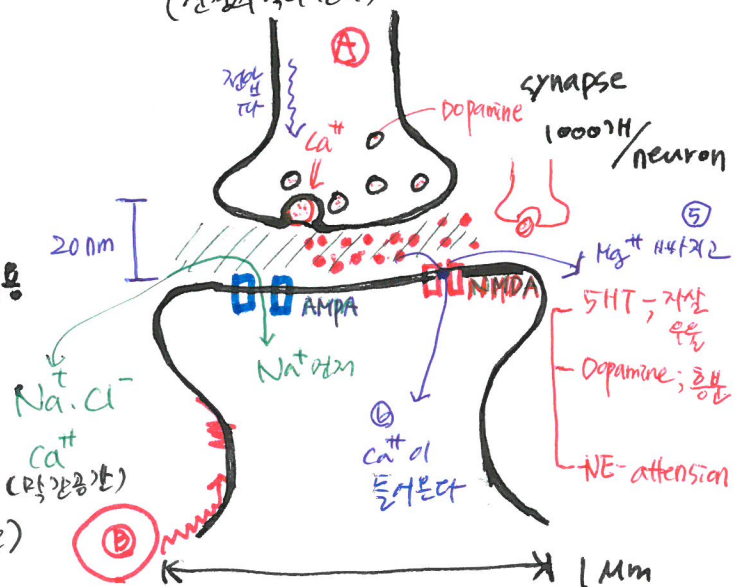
- ① synapse 전막에 지극히 자극이 온다
- ② Ca^{2+} 자극 → vesicle의 Dopamine의 분비 (활강공간)
- ③ 활강로 Na^+ 먼저 AMPA channel로 이동

- 기억 (꽃, 치매, 정신분열...)을 만드는 주역의 2가지 channel
 ⇒ NMDA(R)
 AMPA(R)

NMDA-R N-methyl-D-aspartic receptor
 AMPA α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

That's all! (기억을 만드는 주역)

케달 textbook + 최성호 박사의 수업을 참고 (신경과학의 원리)



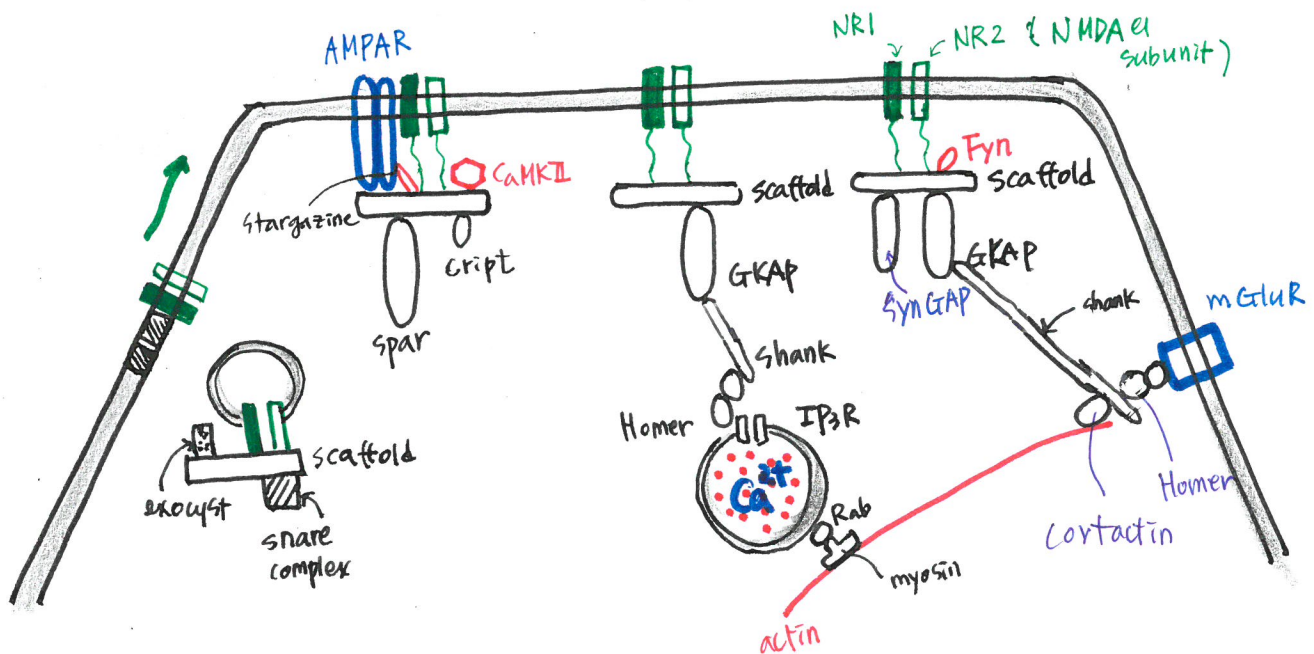
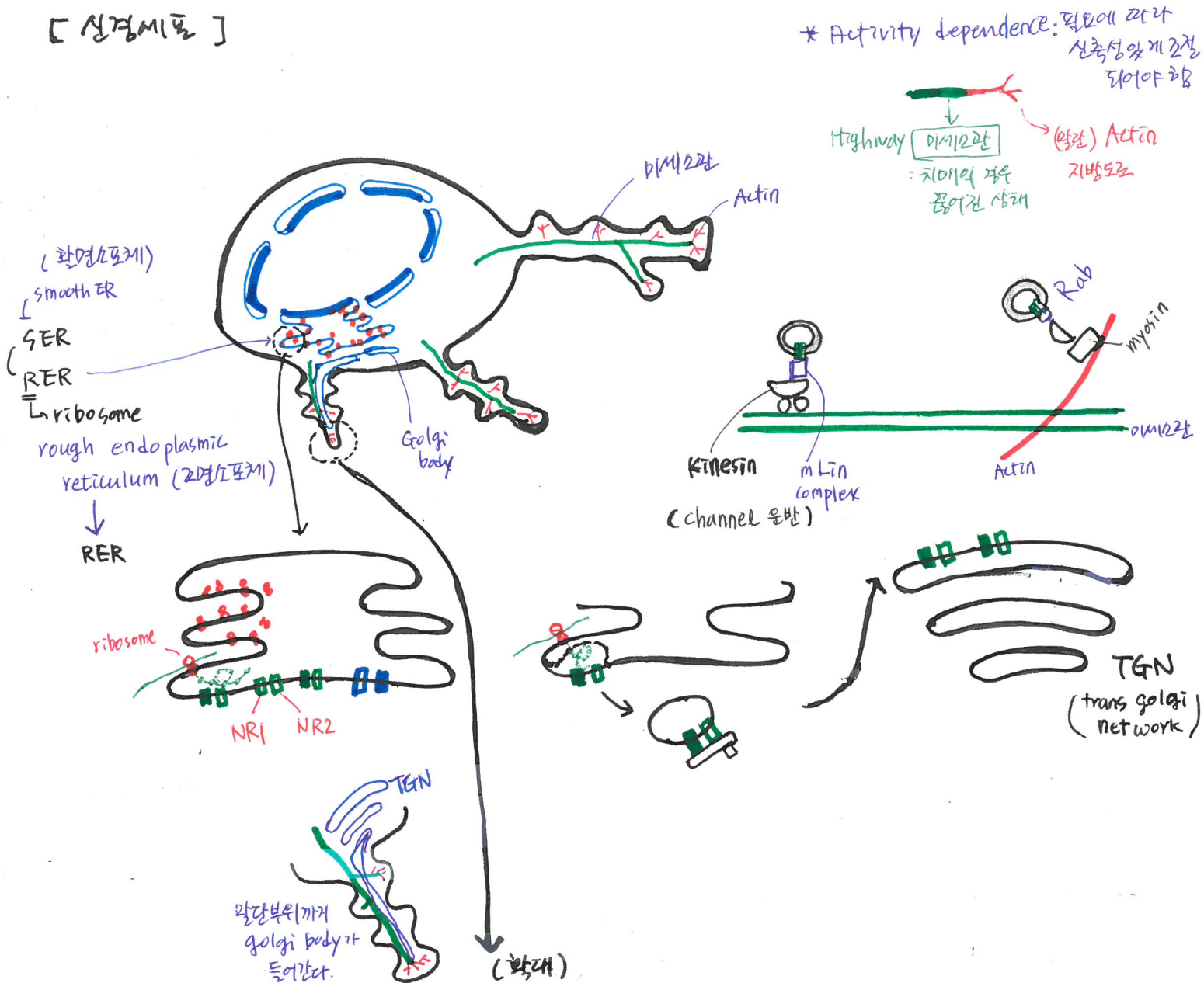
① pulse A and ② pulse B

동시 발생 (우연치우기)

⑤ NMDA를 막고 있던 Mg^{2+} 가 빠져나간다

④ Ca^{2+} 의 유입 대량

[신경세포]



• Syn GAP
synaptic guanine
acetyl
• Fyn



amino acid $\rightarrow \sum \text{aa}$
10~10만 개

단백질 크기 10~10만개 아미노산으로 구성 (평균 1000개)
NMDA, AMPA \rightarrow 단백질이다

- 아미노산 평균 크기 ≈ 100 개 H
- 단백질 평균 크기 ≈ 1000 개 aa $= 10$ 만개 H (사람기준)

- '꼬리' \rightarrow 80개 \rightarrow 단백질 \rightarrow 아미노산 \rightarrow C.N.O.H \rightarrow 모든 정보는 DNA에 존재
- 생명에 따른 진화하는 분자 system \equiv Activity dependence (쓰면 진화한다) 용분용성 (단백질 \equiv DNA) 분자세포 생물학

• snare complex (문자)

vesicle에 붙어
exocytosis 하는 데
필요



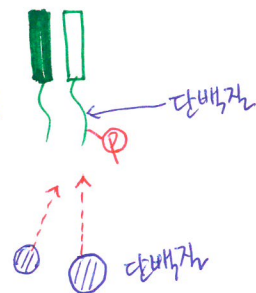
• protein trafficking

단백질이 막에 삽입되면, 빠져나온다.

'trafficking' 이 여러 약학 등 광범위함

• '꼬리'의 진화

정수/무정수
다세포 동물의 진화를
판가름 짓는다



리쿠르브 : 인산화

방출

기억을 만들기 위한

정보를 만들기 위한 방출 (단백질)

• scaffold protein (10종 이상 존재)

PSD95, PSD93
SUP102 ...

\rightarrow 필요한 단백질을 불러모은다 (10만개 이상의 단백질이 존재함)

GKAP guanylate Kinase-associated protein
spar
CaMK II calcium calmoduline Kinase II

바깥쪽은 Ca^{2+} 농도 10만배 많음

- \rightarrow 칼슘칼모듈린 (CaO_2)
- \rightarrow 유공증이 칼슘칼모듈린 분해
- \rightarrow 중생대 ~ 신생대 사이 유공증이 동전 크기 커짐 (화석)
- \rightarrow 이집트 피라미드 구조

• 척추동물의 뼈 \rightarrow 바깥쪽 칼슘

Calmoduline

- 2 번의 Ca^{2+} 흡수 단백질

* NR2 가

CaMK II를 불러옴

\rightarrow 인산화 (=활성)

\rightarrow 기억을 만듦

외부 Ca^{2+} 을
들어와서 사용하는
방법

(새벽) & 기억에서 알아야 할 사항들

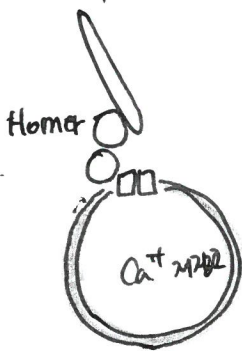
Ion channel 5개 정도 : NMDA, AMPA

Ca^{2+}

CaMK II

기억의 대부분은 '강화'와 '억제' 있다.

Shank



IP₃ : inositol 3-phosphate Receptor

- Syn GAP : synaptic GTPase activating protein

- Fyn : protein-tyrosine kinase oncogene family

↳ Mind Bomb 2 (Mib2)

치매에 중요한 단백질들을 부르는 중간 단계

NMDAR

N-methyl-D-aspartate

AC

adenylate cyclase

cAMP

cyclic adenosine monophosphate

PKA

protein kinase A (최초 발견된 kinase)

AMPA

PYK2

protein tyrosine kinase 2

Src

유방암 유전자

sarcoma

Src 가 NMDAR

(= 단백질과 단백질의 충돌)

PKC protein kinase C
AMPA 연계

CAMP → Rap GEF → Rab

RasGEF Ras Guanine nucleotide exchange factor
Ras (신경관암, CMT 증후군)
Rat sarcoma에서 유래

PI3K phosphatidylinositol-3-kinase

Ras → Raf → MEK1.2 → ERK1.2
Raf Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
MEK1.2 mitogen-activated protein kinase
ERK1.2 extracellular signal-regulated kinase

mGluR metabolic glutamate receptor

Gα α, β, γ 3개 단백질 → Gα protein

PLC phospholipase C
IP₃ R의 문을 열어준다

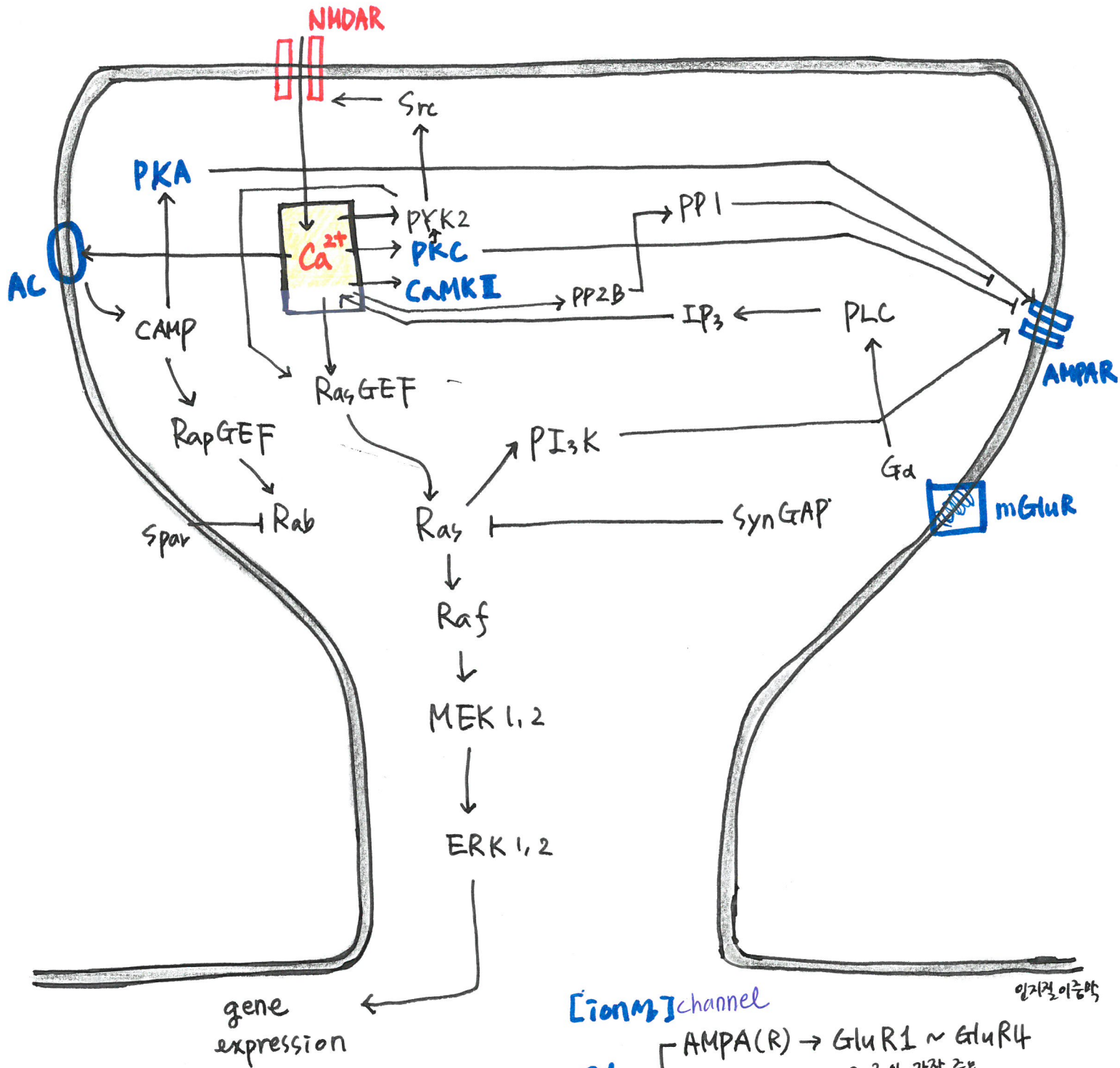
Calcineurin PP2B protein phosphatase 2B
(CaN) PP1 → AMPA 연계

* FDA 임상시험한 450건의 치매 치료약 실패
→ 모두 실패했다.

현재 우리는 치매약을 개발하지 못하고 있다.

'Interaction' 때문에 모든 것이 정교하게
알고, 치질되지 않기 때문이다. (공통으로)

* Ca^{2+} 변화 \Rightarrow (구조)응답성 \approx (내용) Thinking



[IonM] channel

Glu

- AMPA(R) \rightarrow GluR1 ~ GluR4
2,3이 가장 중요
- NMDA(R) \rightarrow NR1 NR1-1a NR1-1b
NR2A ~ NR2D NR2B NR2C
NR3A ~ NR3B
- Kainate \rightarrow Glu5 ~ Glu7
KA1, KA2

[Metabolic] channel

- Glu \rightarrow mGluR1 ~ mGluR8
- GABA \rightarrow GABA_A, GABA_B
- DA \rightarrow D1 ~ D8
- NE, E \rightarrow α 1, α 2, β 1, β 2, β 3
- 5HT \rightarrow 5HT1 ~ 5HT7

- GABA \rightarrow α , β , γ , δ , ϵ
- nACh \rightarrow (무스카린) 니코틴 ACh α , β , γ , δ

• 신경전달물질

- 5-HT: (serotonin)
- NE: nor-epinephrine
- EP: epinephrine
- DA: dopamine

- 체액
 - 이온성 → 즉각적 (Glu)
 - 대사성 → slow (GABA)

Ach: acetyl choline



AmpA, NMDA 등이 대표적 수용체

- Glu: accelerate 80%
- GABA: break 20%

rapid - 라서 더 빠름

slow - mood 조절
3가지의 상호작용
brain stem

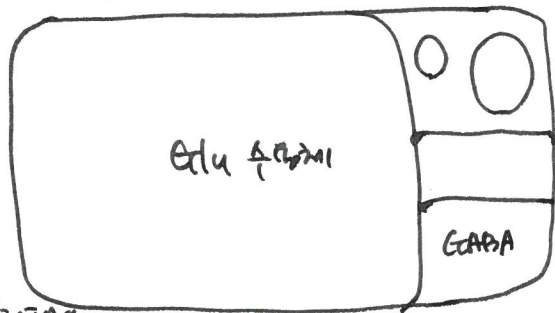
[Ion M channel]

• GluR 1~4

→ RI~4 각각의 반응이 매우 복잡, 다양함



(receptor complex)



• NR1 : 8개 변형체 alternative splicing

• NR2A, NR2B → NR2A/NR2B ratio 변화

⇒ 반응하기 ~ ↑
(해마에서 LTP 시 ↑)

- NR23 - 2배가 많다.
- NR24 - 발달생애에 "

(long term potentiation) 장기기억 발생

NR1-1a
2a
3a
4a

NR1-1b
2b
3b
4b

NR2A의 비율이 상승

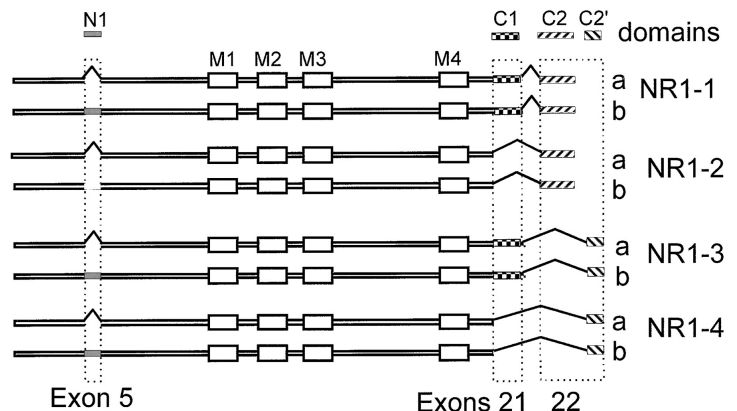
• NR1 + NR2 + NR3의 조합 → 이들 4개를 조합하여 4개씩 만든다.

8 + 4 + 2 ~ NMDA를 만들기 위한 수많은 조합이 존재한다

동일한 생장 속에서도 '개성'마다 다른 기억을 갖게 되는 이유

복잡, 미묘하다.

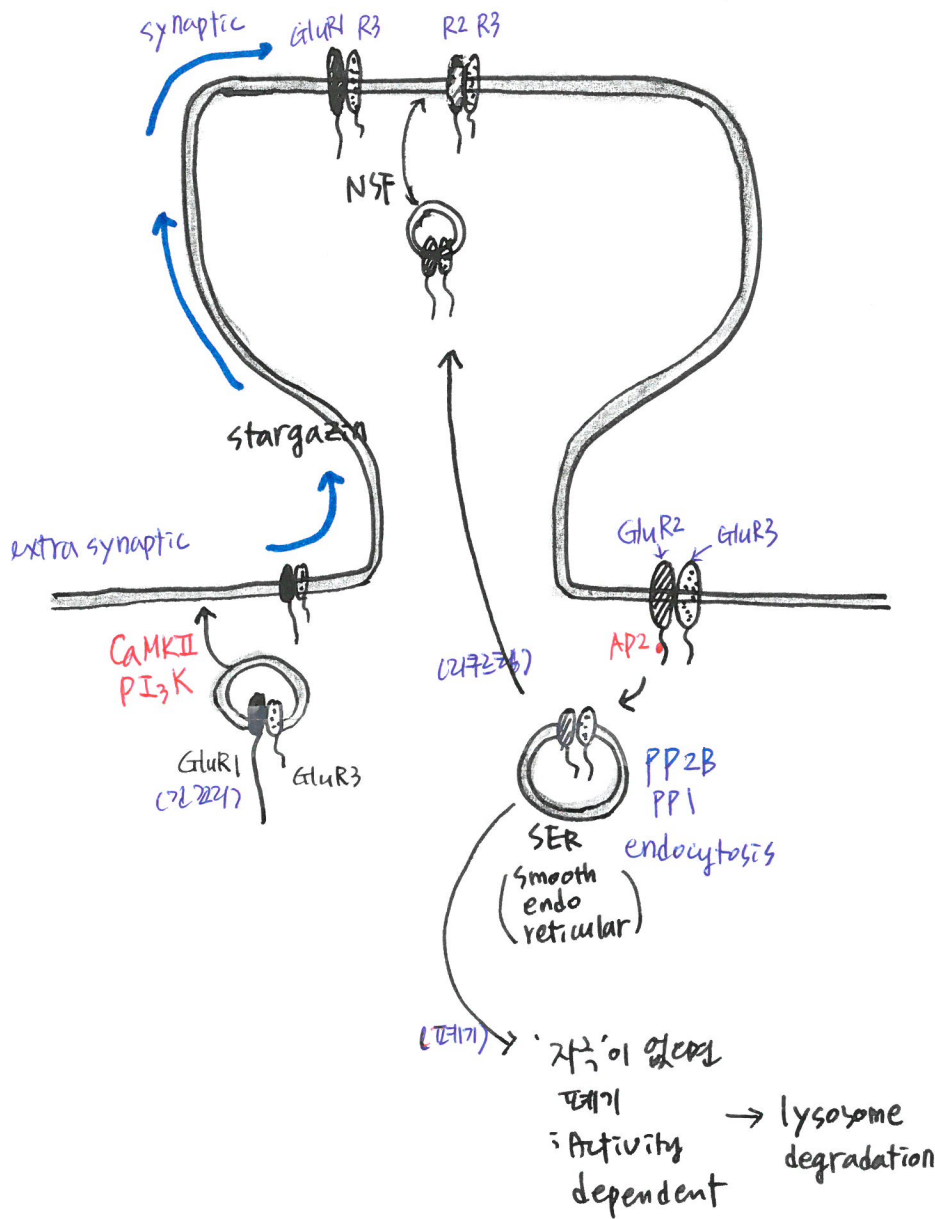
() NR1 subunit 8



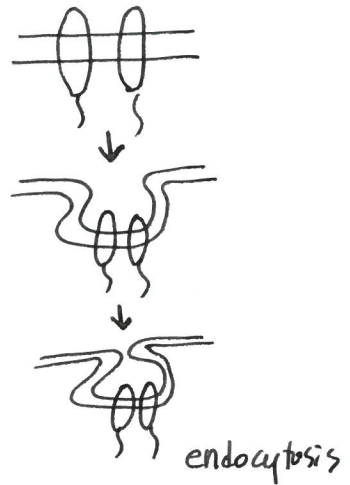
[Metabolic] channel

- Glu → mGluR 1~8
- GABA → GABAA, GABAB
- DA → D1~D8
- NE/E → α1, α2, β1, β2, β3
- 5-HT → 5-HT 1~7

(Trafficking)



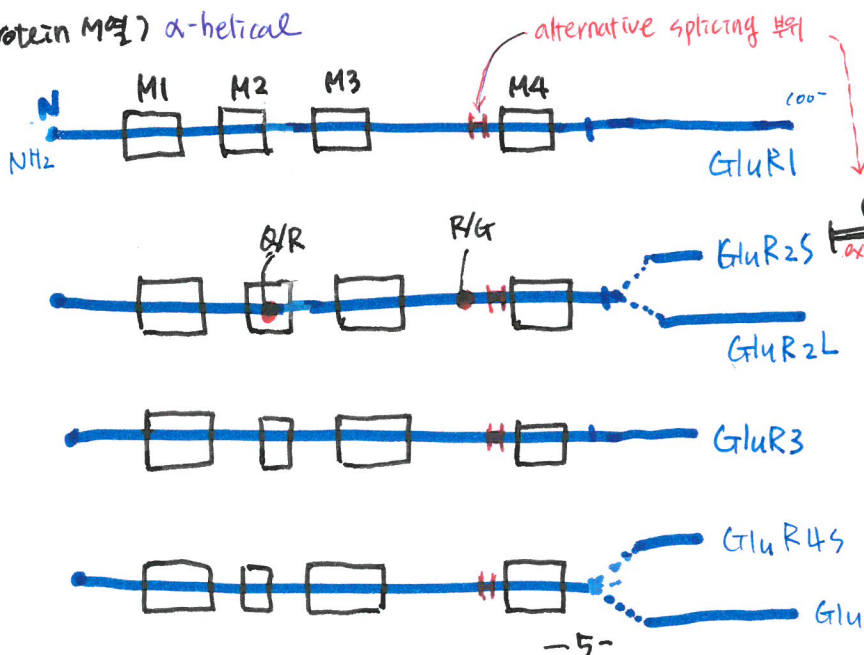
- NSF : N-ethylmaleimide sensitive fusion protein
→ synapse 막으로 융게주는 역할



(GluR1 protein M1-M4) α-helical

mRNA의
일부를
변형시킬수
있다

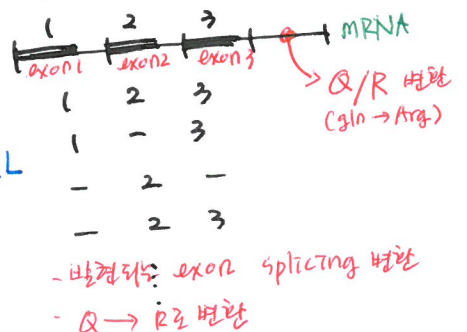
'222'의
정확
(같은가 다르다)



위치대

- NR

- 전물용어를 일상용어로 알기



• 꼬리 길이 변화

: 시냅스 속이 꼬리를
넣고 있다.
10여년의 변화
꼬리가 길어야 한다.



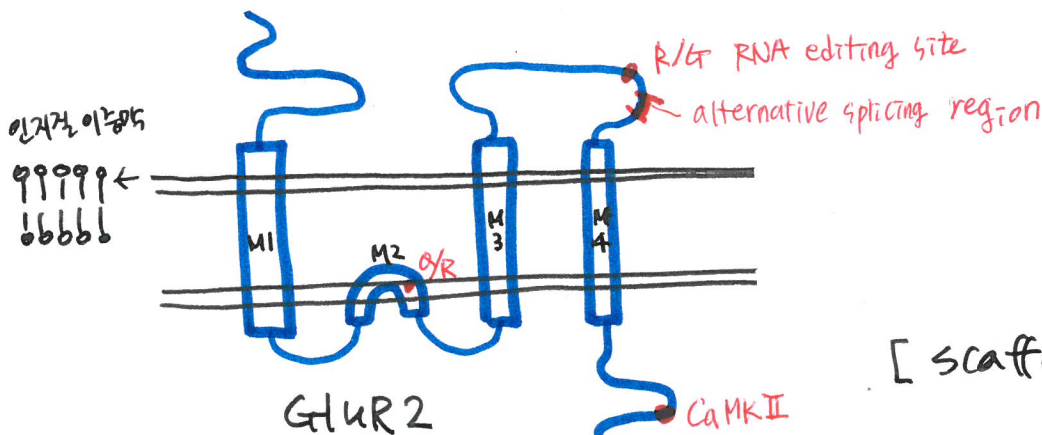
(∴) 꼬리가 길어야 한다.

≡ 시냅스 속이 '꼬리'를
넣어 있으므로
분자적 영향을 받게 된다

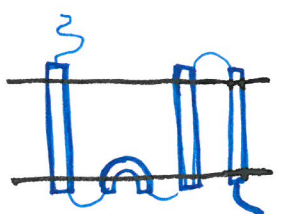
= Activity Dependence

[Scaffold]

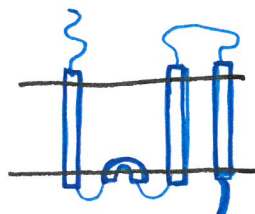
- PSD-95 post synaptic density protein 95
- CASK calcium/calmodulin dependent serine protein kinase
- GRIP glutamate receptor-interacting protein
- S-SCAM synaptic scaffolding molecule
- Mint Munc 18-interacting protein
- PICK1 protein interacting with C kinase-1
- SH3 shark homology 3
- GKAP guanylate kinase associated protein
- PTB phosphotyrosine-binding domain



총 아미노산 개수 약 1400개
꼬리에 620개 정도가 존재



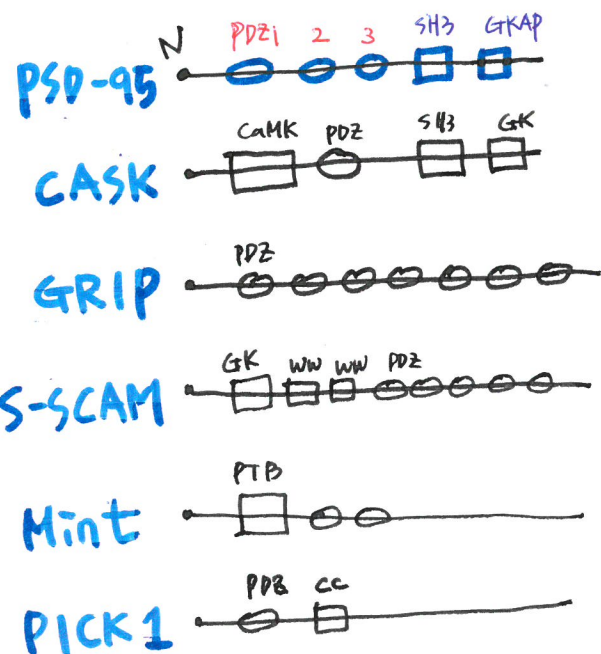
Invertebrate



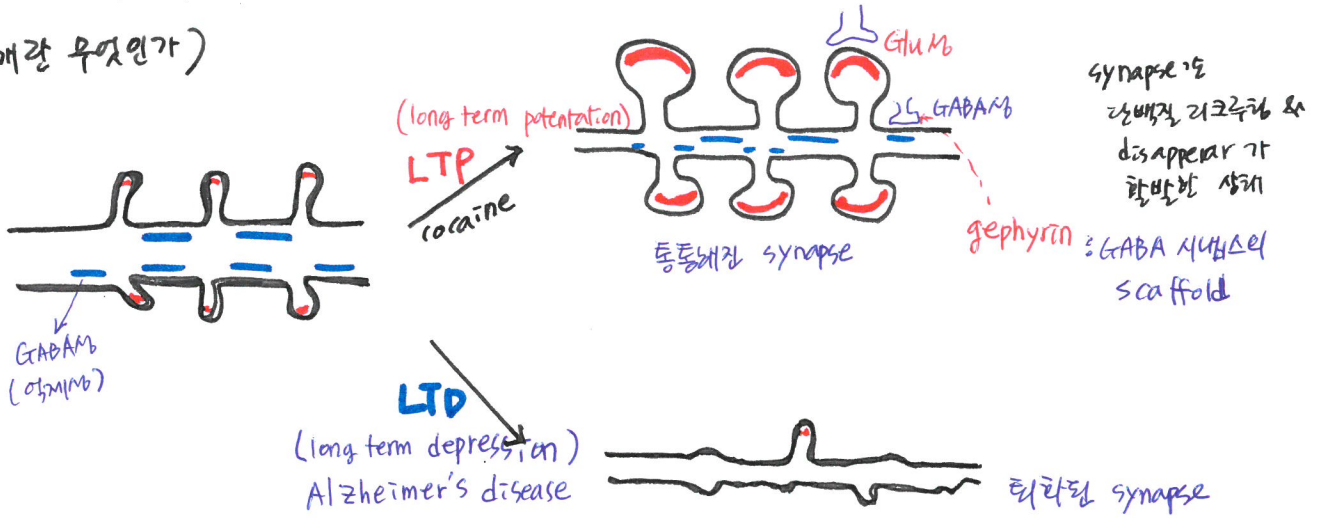
vertebrate

'꼬리' 길이 변화!

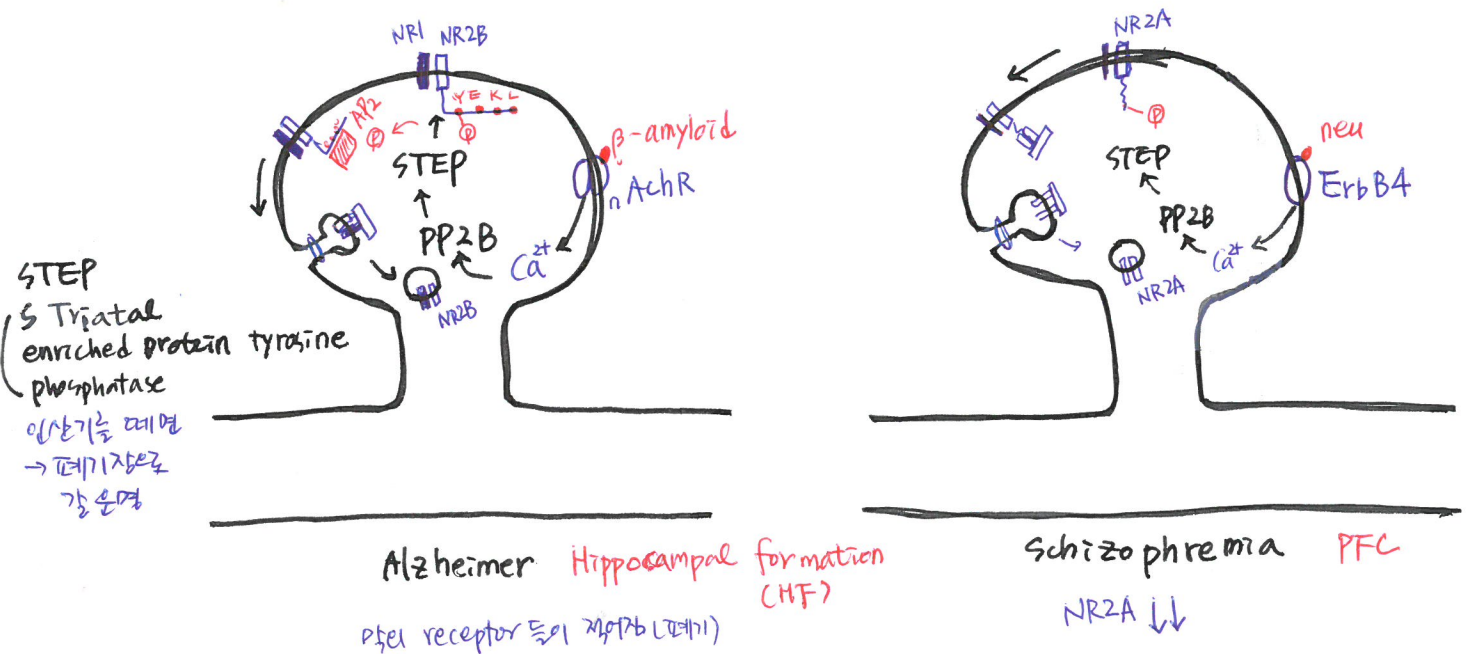
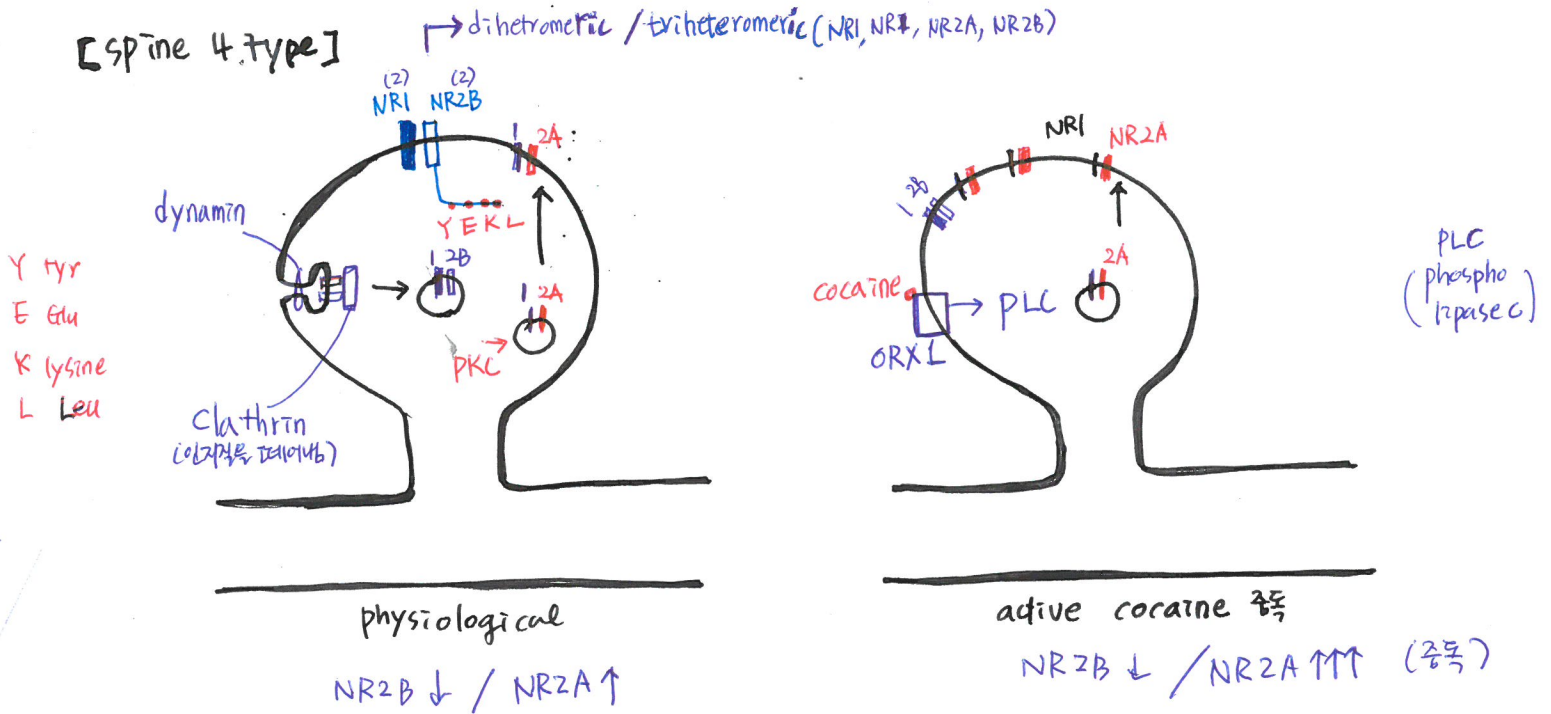
[Scaffold 6가지]

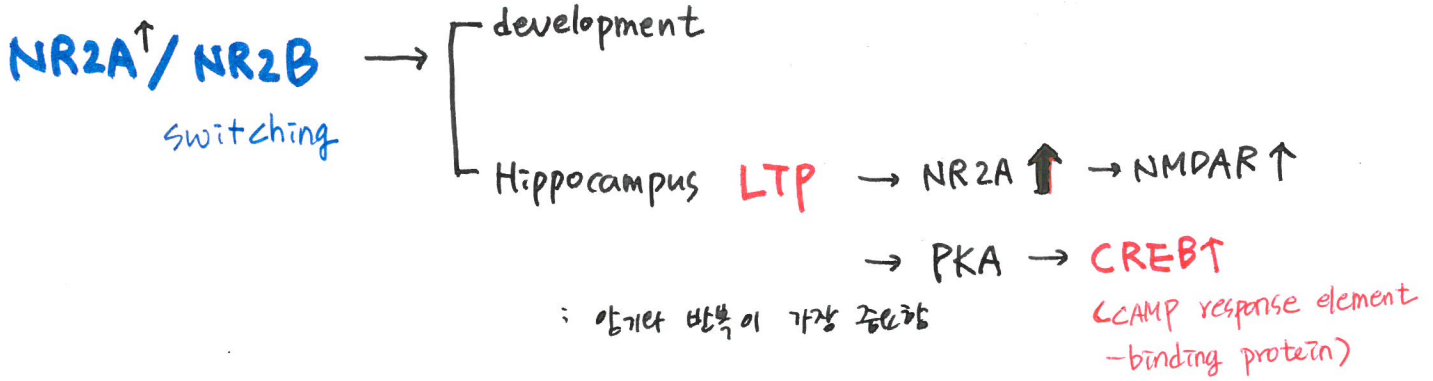


(치매란 무엇인가)



[spine 4 type]





[핵심암기사항] 아미노산 codon

| | U | C | A | G |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| U | Phe F | Ser S | Tyr Y | Cys C |
| C | Leu L | Pro P | His H | Arg R |
| A | Ile I | Thr T | Asn N | Ser S |
| G | Val V | Ala A | Asp D | Gly G |

stop codons: UGA, UAG, UAA

Met start: AUG

Q/R CAA^{U.C.G} → CGA

R/G CGU → GGU

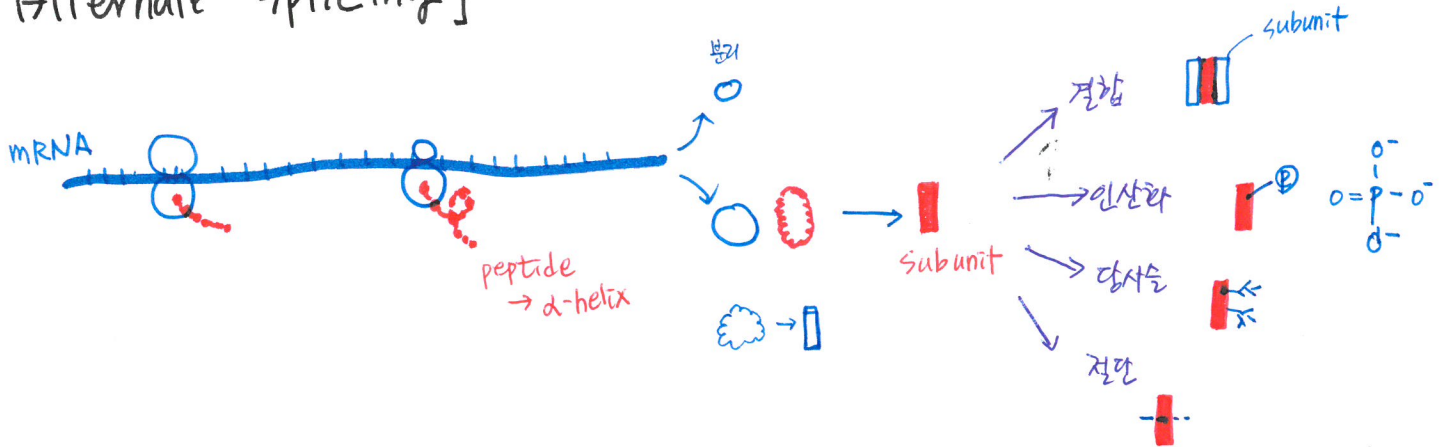
[핵심]

• Activity dependence → NMDAR
Coincident detector

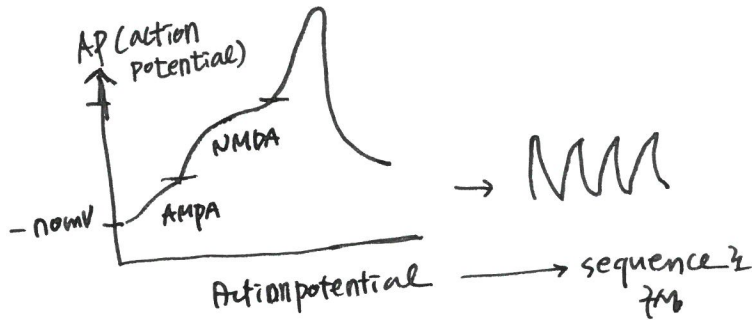
NR2A/NR2B

• 생명 ⇒ 다윈 진화 하는 분자 시스템 ⇒ activity dependence

[Alternate splicing]



• AMPA



(-) AMPA channel의 밀도가 높아지면 AP가 빨리 생성된다.

기억을 잘하려면 AMPA 빨리 만들어야 한다.

AMPA에 영향을 주는 인자 : 5가지 (2개 참조) = 같았는지 아니다.

(PKA, CREB \rightarrow DNA binding enhancer \uparrow 전사조절인자 $\uparrow \rightarrow$ protein \uparrow
유전자 개수가 중요한 것이 아니라, 발현되는 정도가 중요하다.

- synapse 발달이 잘 안되면 AMPAR에 영향을 미치는 인자가 많아지게 된다.

- Activity dependence "다윈 진화"의 분자시스템이라는 것을 기억할 것.

'수신'에 따라 '강화'가 일어나야 '기억'이 많아지게 된다.

리쿠르(기억의 정도) (강화되는 정도)

'다윈 진화' 이란

\rightarrow 경쟁을 통해 치열한 리쿠르: 세력을 키운

'생존'의 진화라고 한다.

* 생리학 = Activity Dependence = 다윈 진화의 분자적 시스템!