

제3강

제9회 특별한 뇌과학

2017. 9. 24

시냅스와 칼슘 신호전달 (signaling)

1. AMPA
NMDA
2. TF
Alternative splicing
3. 3강의 안목
↳ '기초'가 된다

생명은 다원적 관측하는 분자시스템

1. 생명은 분자다

- 우주 속 물질 (원소) 99% 가
행성 속에 존재한다.
- '별' 속의 분자상태는 무엇인가?
분자가 있는가?
- 10 K → molecular 라는 형태가
존재할 수 있다 (-260°C)

(eg) '제주도'를 완전히 포괄해서
설명하는 용어는

"현무암" 이다

→ 제주도에서 화강암을 찾기도
불가능하다.

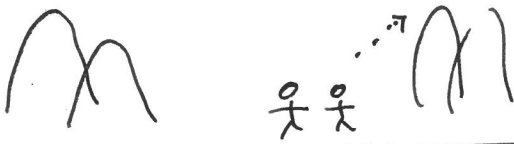
2. 생물은 Ca^{++} 이다

'행성'에서만

생명이 존재할 수 있다.

행성에서만 존재하는 것이 '분자'이다.
우주 속에서 존재할 수 있는 형태는
plasma 상태일 뿐이다.
99.9%

제주도의 모든 것이 현무암에서
시작되었다는 것 (곡식, 땅, ...)을
생각하면, '현무암'이 모든 것이거나
않게 된다.



- 사랑간의 interaction이 너무 강해서
(→ 일반용어를 쓰지 말 것)

자연과의 interaction이 약해진다.

⇒ 해리학습참사에 갔다면
완벽하게 '자연'과 interaction
해야 한다.

~ '자연'에만 집중해야 한다
원초적 개념을 형성하고 싶다면
'인간'과의 interaction 최소화하고
자연에만 집중해야 한다.
'먹는 것'도 최소한으로 축소시킬 것

인간의 외식은 90% 이상 인간 속에
있게 된다.

외식적으로 '생명' '자연' '의식'에만
초점을 맞추며 본질을 보기 위해
노력해야 한다.

* 세포 속에 원자상태도 존재 어렵다.
(eg. 광합성...)

'이론'상태로 존재해야 생화학 작용이
가능해지며, 대부분 분자 형태로
존재한다
'분자' 시스템이다.

* '생명은 Ca^{++} 이다' 많쪽 박사!
제주도립미술관 앞장

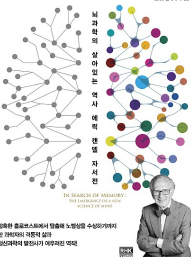
• '생명'은 단백질이다
= '분자' 시스템. 분자이다
= '고분자' 화합물

* 에릭 케달 '기억을 찾아서' 기억을 찾아서

CREB

@

kinase의 작용



DNA. 단백질 모두 '분자'이다.

그러나 별 속에는 없다. 행성에서만 존재
(99.99%)

'분자'는 극히 드문 현상이다.

행성 속에서만 가능하다.

성간 10K (-260°C)에서만 가능
 O_2 , CO_2 , H_2O , SiO_2 ...

분자를 만들기 위해서는 인접하여
원자들이 존재해야 한다.

별 속에는 온도가 높아 plasma 상태로
존재 → 분자형성이 불가능하다.

성간. 행성 속에는 온도가 낮다

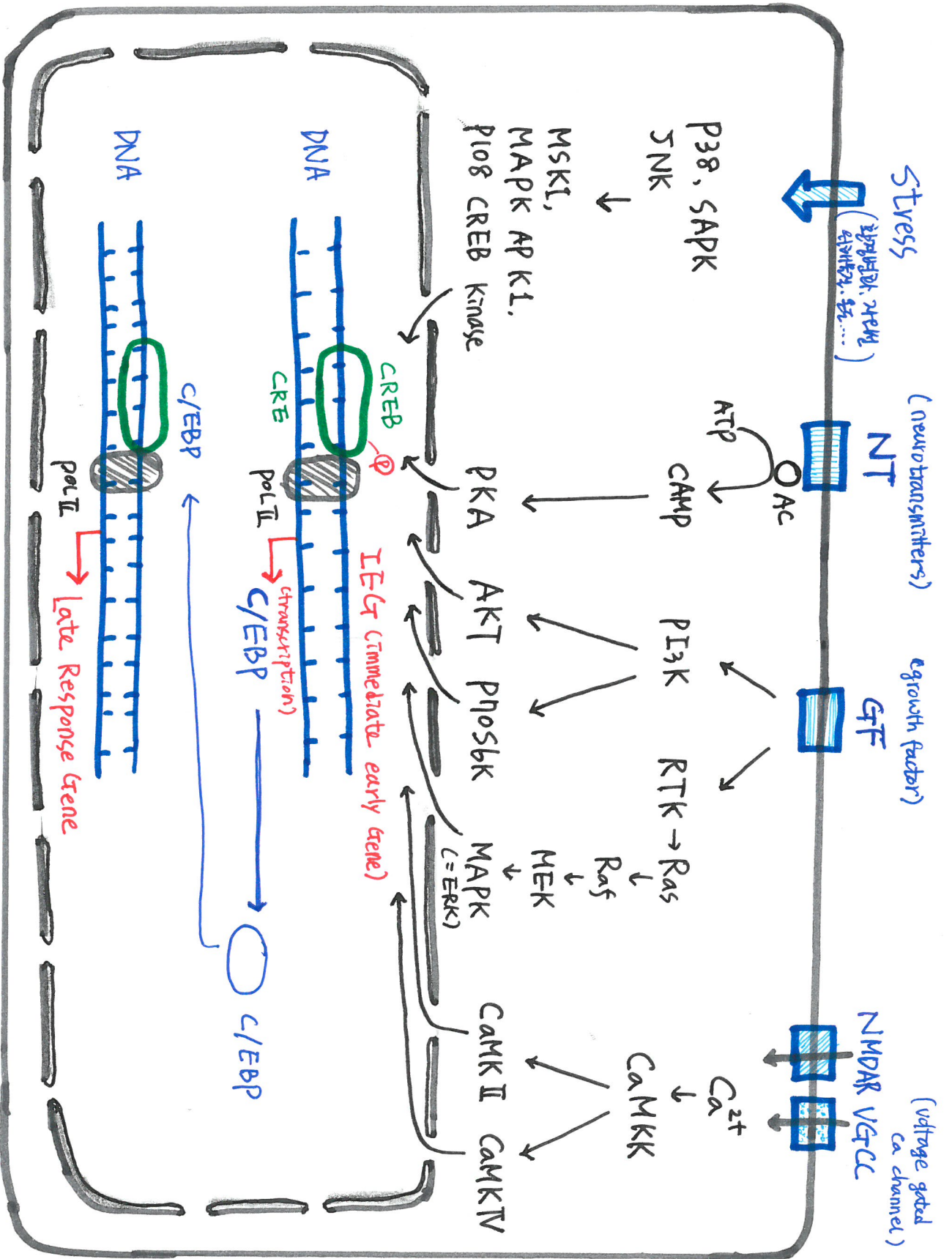
→ 이론. 원자들이 가까이 존재할 수 있고

→ '분자' 형성이 가능해진다.

"Giant Molecular Cloud" 10'K

~ 해 융합 시작해서 별이 된다.

[신경영은 분자라]



- Stress

세포 죽음에서의 stress

→ 환경의 변화.

자외선. 온도변화. 염도변화.

유해성분

→ stress가 오면 'Response' 해야 한다.

- p38 : protein 38 K

↳ 38,000 dalton

SAPK : stress-associated protein kinase

JNK : Jun amino-terminal kinase

- MSK1 : Mitogen & stress kinase 1
activated

MAPKAPK1 : MAP kinase-activated protein kinase 1

PI08 CREB kinase

- PI3K : phosphoinositide 3-kinase

AKT : protein kinase B

GF : growth factor

(eg) fibroblast GF.

(insulin-like GF

epithelial GF ...

- MEK : Mitogen-activated

protein kinase kinase

MAPK (= ERK) : Mitogen-activated protein kinase

- VGCC : voltage gated

calcium channel

• CRE : cAMP response elements

CREB : CRE binding protein

• IEG : Immediate early Gene

c/EBP : CCAAT-enhancer binding protein

* "새로운 용어"

→ 꼭 Wikipedia에서 찾아볼 것.

관련 내용도 학습할 수 있으며

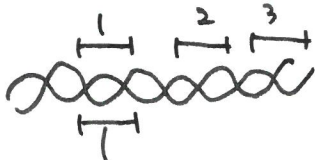
관심사항이 더 많아진다.

→ 10개 용어만 양기해 보자.

자꾸 익숙해지면 30개가 찾고 싶은

용어를 기억하게 된다.

● IEG (immediate early gene)



→ 먼저 전사되어 protein 만들고
cytosol에서
→ 다시 핵안으로 들어다시
2번째 Gene 발현의 TF로 작용
→ 발현시켜 3번째 gene 발현에
작용하는 순차적, 다단계적
작용을 거치게 된다.

IEG

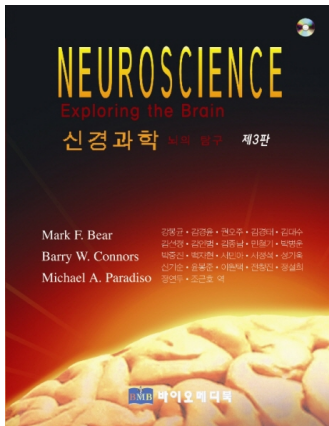
C/EBP 가 먼저 만들어져서

핵 안에서 다시 TF로 작동시켜

'Late response gene' 발현을
조절하게 된다.

● '생각은 칼슘이다'의 출처

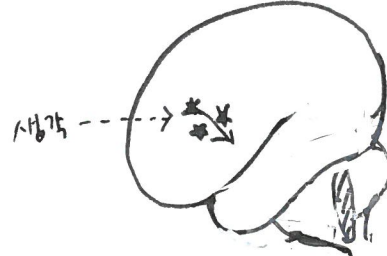
Neuroscience (신경과학) 매그넛



MARK F. BEAR, BARRY
W. CONNORS, MICHAEL
A. PARADISO

● 인간의 생리적 현상 → RF

(인간의 생각 → 대뇌 피질 (전두엽)
생각이 저장되는 곳)



AMPA channel의 개수가 많아진다
= 기억이 생긴다.

* GRIP + filament 조건에서는
AMPA channel에도 Ca^{++} 흡수한다.

이때 GluR2 Variation이
M2여야 Q/R 부위가 광여광

* Why? Ca^{++} 이 이렇게 중요한가?

신경세포, 많은 시냅스 1mm 공간에서
일어나는 당백질 증진현상 중이서
가장 핵심적인 역할을 담당하는 것이
' Ca^{++} ' 이다.

세포 내.외의 농도차이가 10만배 차이

→ 세포 안의 ' Ca^{++} '가 들어오면 빨리

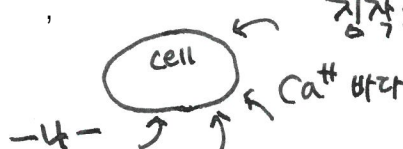
세포 안에 가득여야 함. toxic하다

→ Ca^{++} 가 들어오면 빨리 반응할 수 있는
조건이 된다

(∴) 바다속 환경 (Ca^{++} rich)에서

생명이 진화하게 된 과정을

짐작하게 한다.

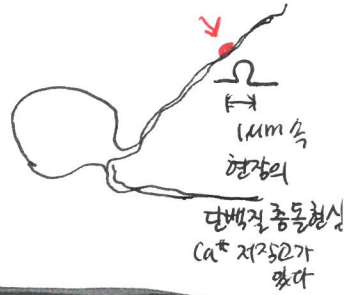


[생각은 칼슘이다]

Ca^{2+}

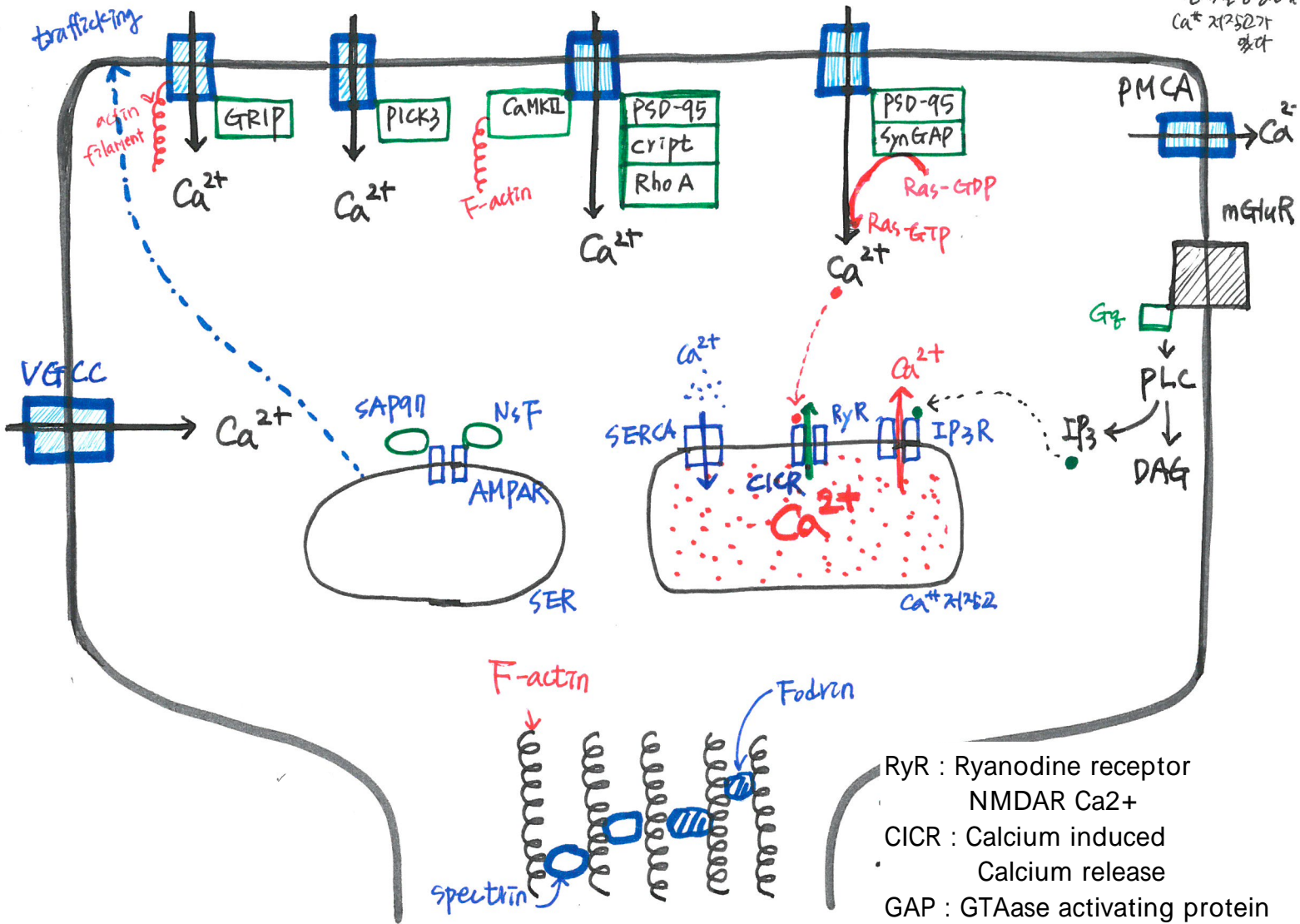
that's all!

10억년에 걸쳐 진화의 과정



AMPA

NMDAR



RyR : Ryanodine receptor
NMDAR Ca^{2+}
CICR : Calcium induced Calcium release
GAP : GTPase activating protein
SERCA : Sarco/endoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase
PMCA : Plasma membrane Ca^{2+} -ATPase

* spine 에서 Ca^{2+} 이 control 하는 현상이다.

Ca^{2+} 을 통제하는 mechanism이 필요하고, 이것을 이용하는 방식으로 진화했다.

Ca^{2+} influx 를 위한 channel을 발달시키고,

세포 내부에 Ca^{2+} 저장고로 Ca^{2+} 를 리수하는 기전을 발전시켰다.

(*) '생각' 은 '칼슘' 이다.

- 칼슘을 통제하지 못하면

'치매' 가 된다.

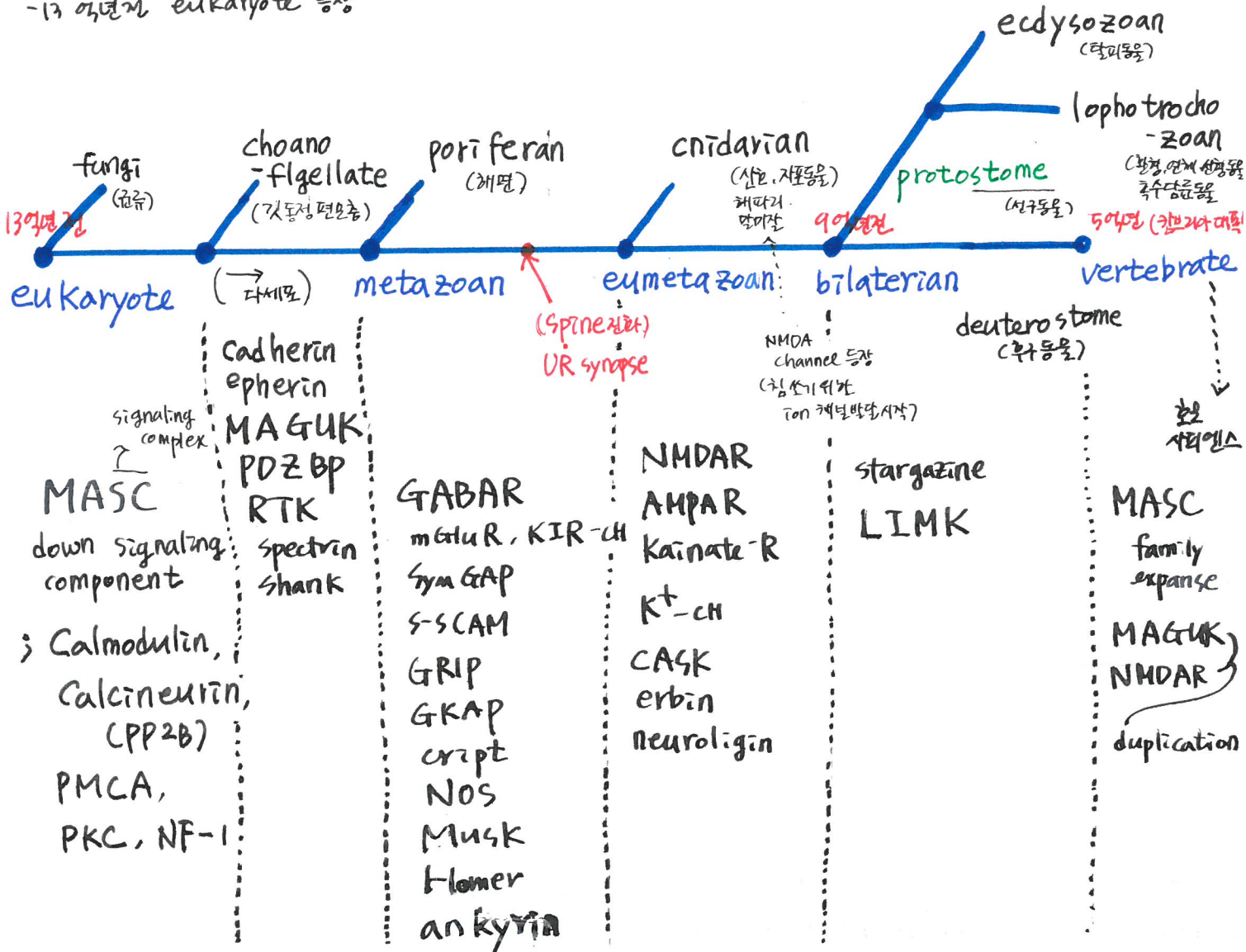
- '기억' 은 신경세포 말단에서 일어나는 '칼슘' 조절 기전이 중요

- 최소 10억년 동안 진화되어온 생명체의 진화

★ 중요!

[지구 생명체 조상 & 주요 단백질]

- 20 억년 전부터 진핵세포 등장
- 13 억년 전 eukaryote 등장



“해학삼상학”

충족하는 단백질 종류만 모두 알고하면

한 단백질에 '생각' '기억'이 만들어지는 길에 대해 끝장 알게 된다.

[Eukaryote]

* 진핵세포가 최초로 signal 전달을 위해

전하시킬 단백질 \Rightarrow ① Calmodulin

② PP2B

= Calcineurin

③ PMCA, PKC,
NF-1

* [Choano flagellate]

Adherin, ephrin

MAGUK \rightarrow Ras 계열

\rightarrow membrane-associated guanylate
kinase

* [Poriferan]

10분생다

metuR \rightarrow 대사생이 \checkmark 더 먼저 출현

syn GAP \rightarrow

S-SCAM \rightarrow scaffold protein 먼저 발생

KIR-CH : Inwardly rectifying
potassium channel
(Kir, IRK)

NOs : 비아그라 연구에 사용

① 'shape of Life' documentary

10부작

- 상인 \rightarrow 자포동물

'칭'을 쓴다. (칭쏘는 세포 구조를
확인해 둘까)

① 적을 인지한다

② 운동신경 세포가 발달한다

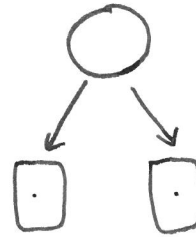
\rightarrow 동작이 빨라야 한다.

\Rightarrow '기억'은 심육한 동작이며, 싸움의 과정에서 발전했다
'자포' 동물 이후부터 출현하기 시작됐다.
-6 생명-

* [Vertebrate]

NMDAR \rightarrow variation 발생

(NR1 ~ 1a ~ 4a. 1b ~ 4b
NR2A ~ 2D
NR3A. 3B



복제 (duplication)
동일한 개체를 복제하면
다른 환경은 다른 역할을
수행할 수 있다
 \rightarrow 진화적 형성

① 창고기에는 머리가 없다

\downarrow
duplication genome 하나를 더 만들

\downarrow
머리가 생김. 어류의 출현

* [Bilaterian]

stargazine

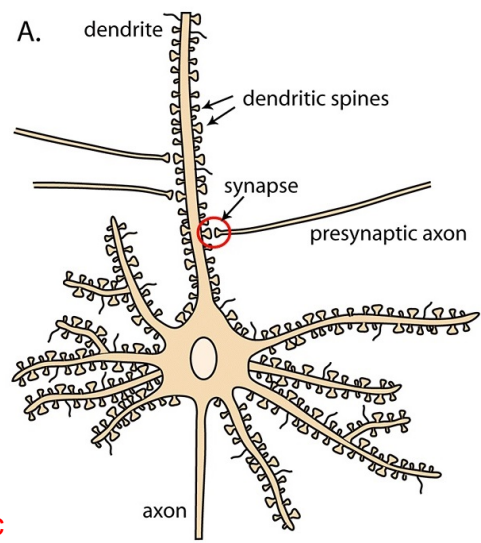
LIMK

① 50개 단백질만 알기하면 된다!!!

\rightarrow 10개. 핵심사항만 알기하면

된다. \Rightarrow 30개 알기하고 싶어진다.

\rightarrow 알기하지 않으면 전혀 공부하지
않은 것과 동일한 상태일 뿐이다.



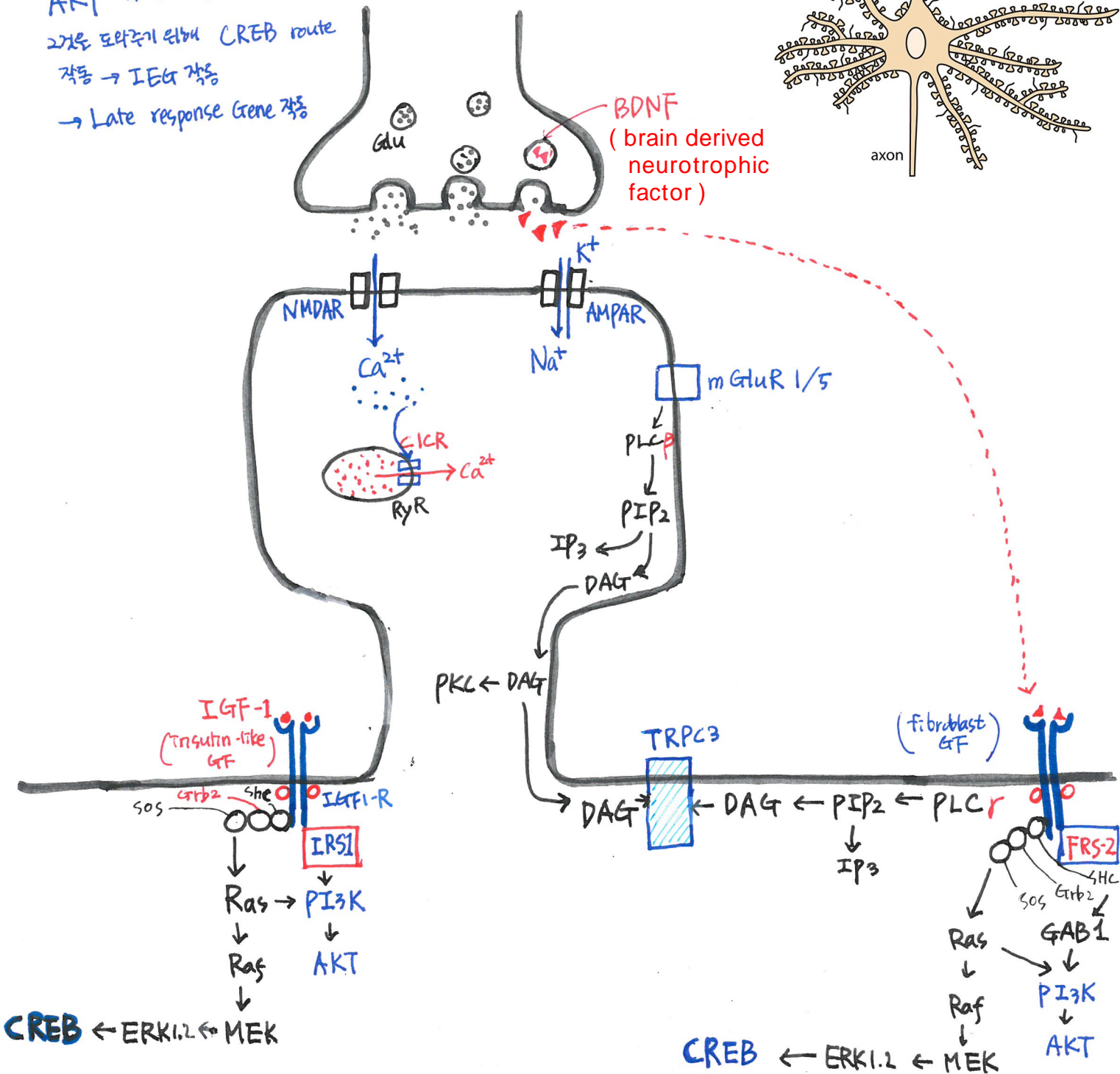
* Activity dependent

"AKT" 가 중요하단 발생. 분화...

그것을 도와주기 위해 CREB route

작동 → IEG 작동

→ Late response gene 작동



dendrite

IGF-1 : Insulin-like growth factor 1

IRS-1 : Insulin receptor substrate 1

AKT (= Protein kinase B)

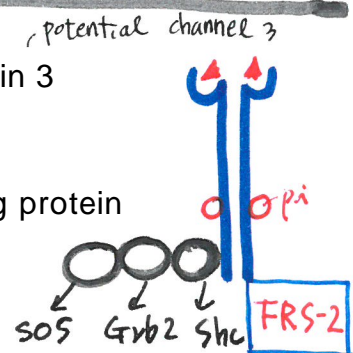
Serine /Threonine specific protein kinase

; , apoptosis,

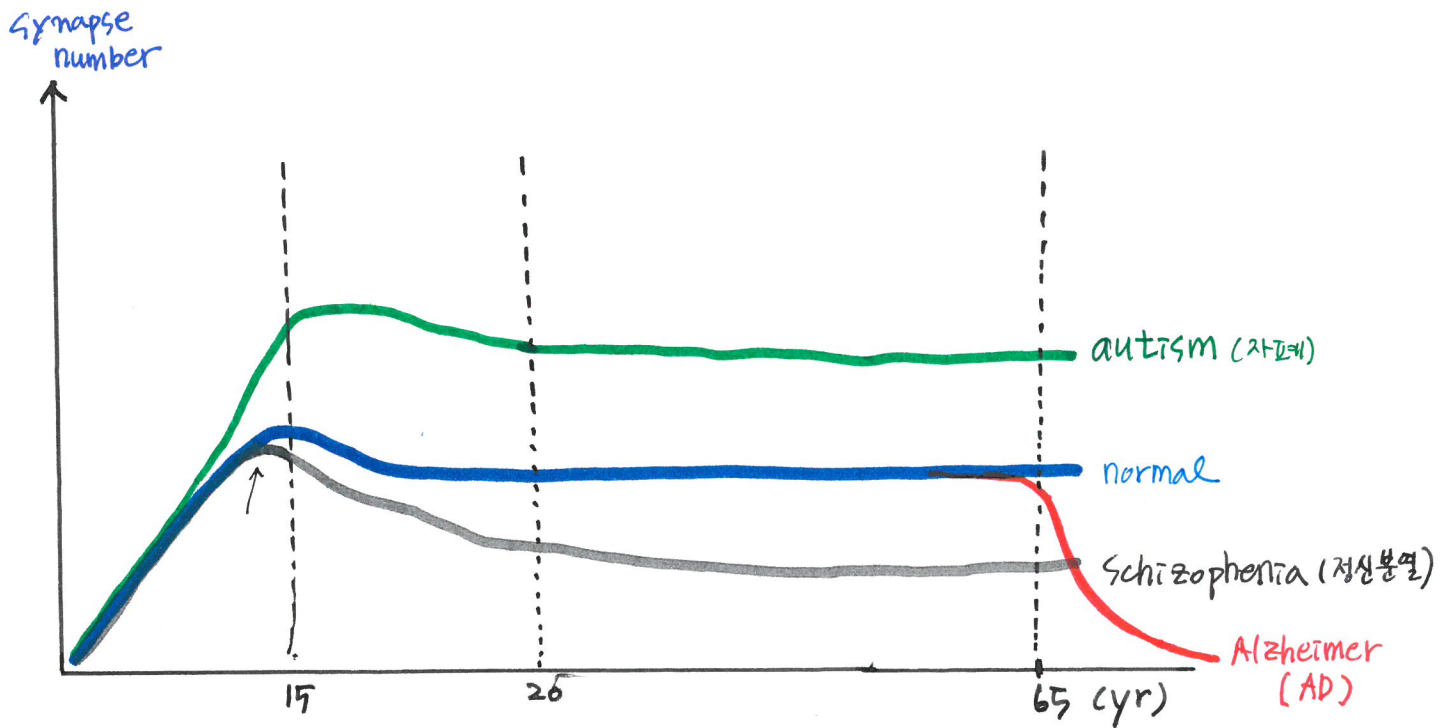
TRPC3 : transient receptor protein 3

FRS-2 : fibroblast growth factor receptor substrate 2

GAB-1 : Grb2-associated binding protein



[시냅스 숫자변화로 볼 '치매'의 정의]

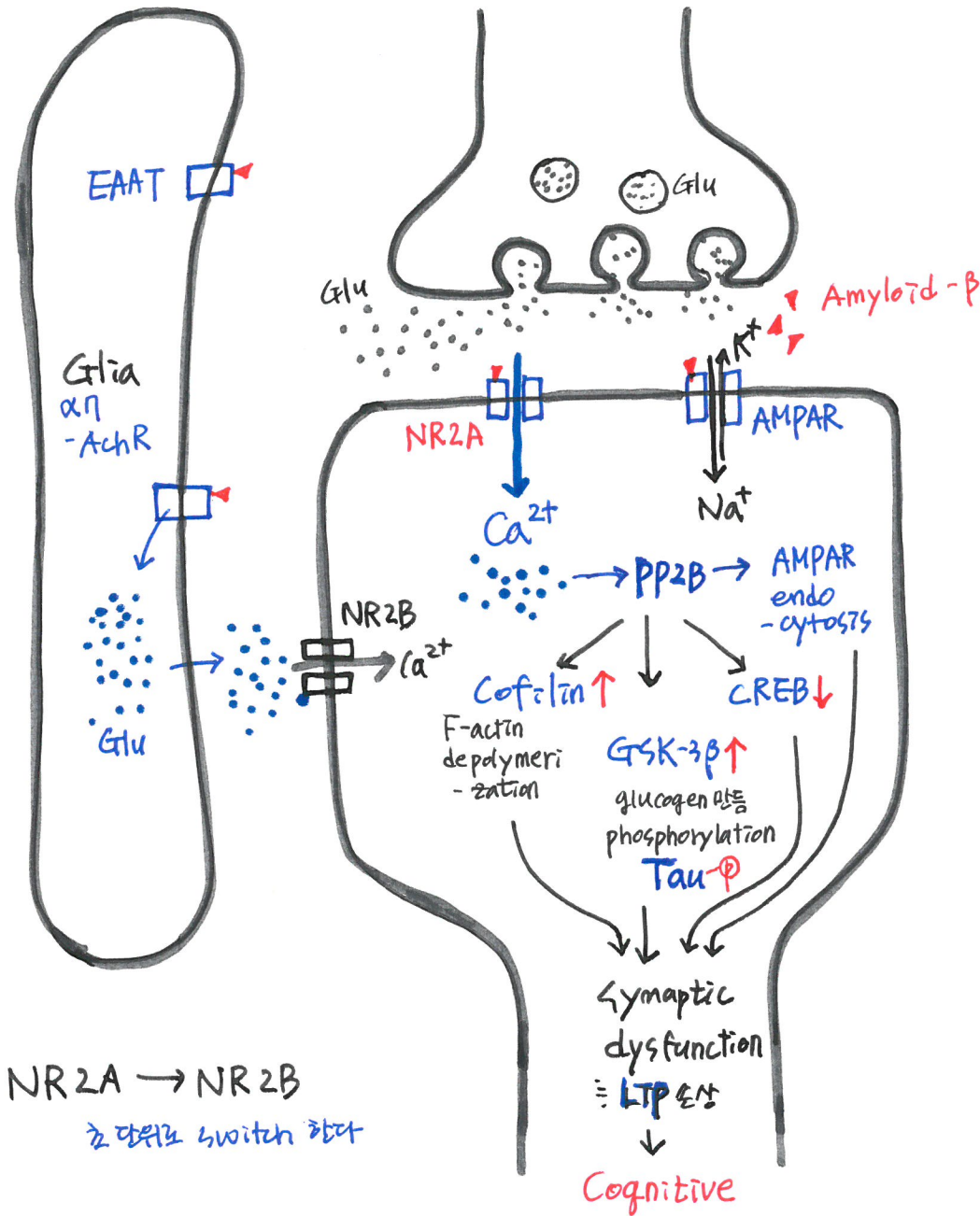


- '치매'의 형상은 이해했다. 시냅스수가 현저히 감소하는 증세가 '치매'이다.
그러나 「Alzheimer disease」 해결을 위한 pathway를 알기 어렵다.
너무 많은 pathway가 관여되어 있다.

[치매]

3개의 세포가 관여한다. spine, synapse를 공부해야 하는 아픈
(신경세포, 아교세포, synapse 전후막 세포)
astrocyte, glia

EAAT
excitatory
amino acid
transporter



PP2B
= calcineurin
↓
F-actin 분해
Tau protein P
↓
만들어진 단백질이
TF 작용한다.
세포 역전 상에서
기능을 이루고 있다.

* amyloid-β 나 Tau 단백질이
TF로 작용하면서 신경을 잡고 있다.
평소에는 glia cell이 방출된 'Glu'를 흡수해서
신경을 유지한다.

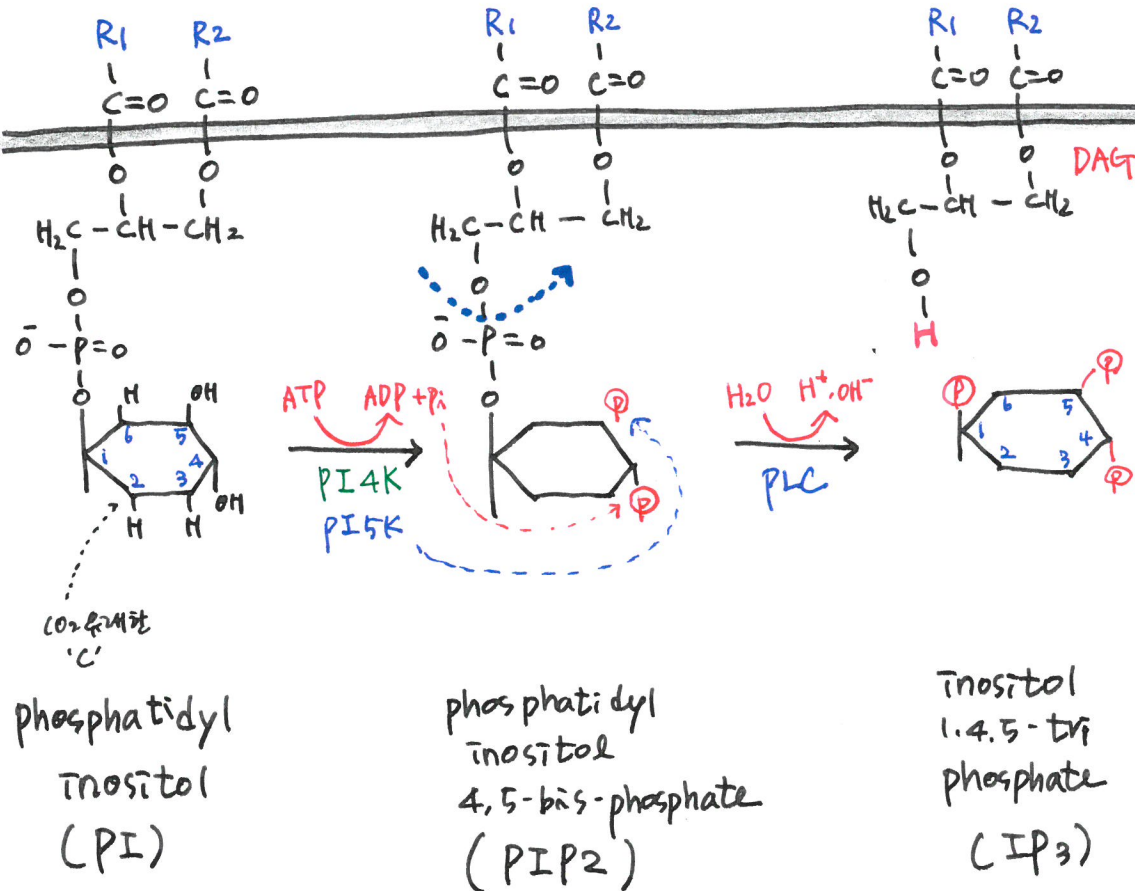
AchR에 amyloid-β가 결합하게 되면

'Glu' uptake 못하게 되고 ⇒ "Glutamate 독성"

'Glu'를 배출하고
고농도의 Glutamate가
NR2B로 통과해
들어간다.
NR2A / NR2B
(치매)

[인지질 이중막에서 phosphatidyl inositol (PI) → PIP2 → IP3 생성 과정]

인지질 이중막



* PI3K

PI3K, PI4K, PI5K 다 크게 다르지 않아 보이거나
결정적 순서에 '큰 차이'를 발생시키며,

"PI3K"의 경우 '기억' 관련 pathway에서
결정적 차이를 만든다.

* '치매'라는 것이 spine, synapse, 생각, 기억이
같은 현상이다.

LTP 생성이 안되고 "cognitive decline" → spine ↓ → 만들어진 기억이
없으므로 저장될 필요가 없으므로 대뇌가 위축되는 현상이다.

• '기억'을 통해 '기억'을 본다
(제9회 특뇌)
• '치매'를 통해 '생각'을 본다
(제9회 특뇌)