

# 제3강

제9회 특별한 뇌과학  
2017. 9. 24

## 시냅스와 칼슘 신호전달 (signaling)

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

생명은 다원적이라는 분자시스템

'행성'에서만  
생명이 존재할 수 있다.

1. 생명은 분자다

2. 생물은  $Ca^{2+}$ 이다

- 우주 속 물질 (원소) 99% 가  
행성 속에 존재한다.
- '별' 속의 분자상태는 무엇인가?  
분자가 있는가?

행성에만 존재하는 것이 분자이다.  
우주 속에서 존재할 수 있는 형태는  
Plasma 상태인 뿐이다.  
99.9%

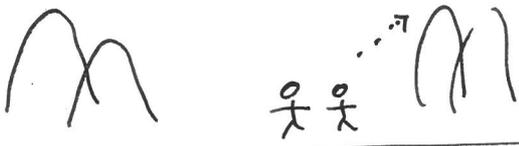
10 K → molecular 라는 형태가  
존재할 수 있다 (-260°C)

(eg) 제우도를 완전히 포괄해서  
설명하는 용어는

"현무암"이다

→ 제우도에서 화강암을 찾기도  
불가능하다.

제우도의 모든 것이 현무암에서  
시작되었다는 것 (곡식, 땅...)은  
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  
월초적 개념을 형성하고 싶다면  
'인간'과의 interaction 최소화하기  
자연에만 집중해야 한다.  
'어느 것'도 최소화하고 축소시킬 것

인간의 의식은 90% 이상 인간 속에  
있게 된다.  
의식적으로 '생각' '자연' '의식'에만  
초점을 맞추며 볼 것을 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<sup>++</sup>이다' 많플 박사!  
제주도립미술관 앞장

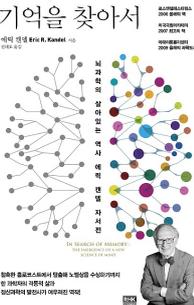
• '생명'은 단백질이다  
= '분자' 시스템. 분자이다  
= '고분자' 화합물

\* 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 드물 존재이다.  
행성 속에서만 가능하다.

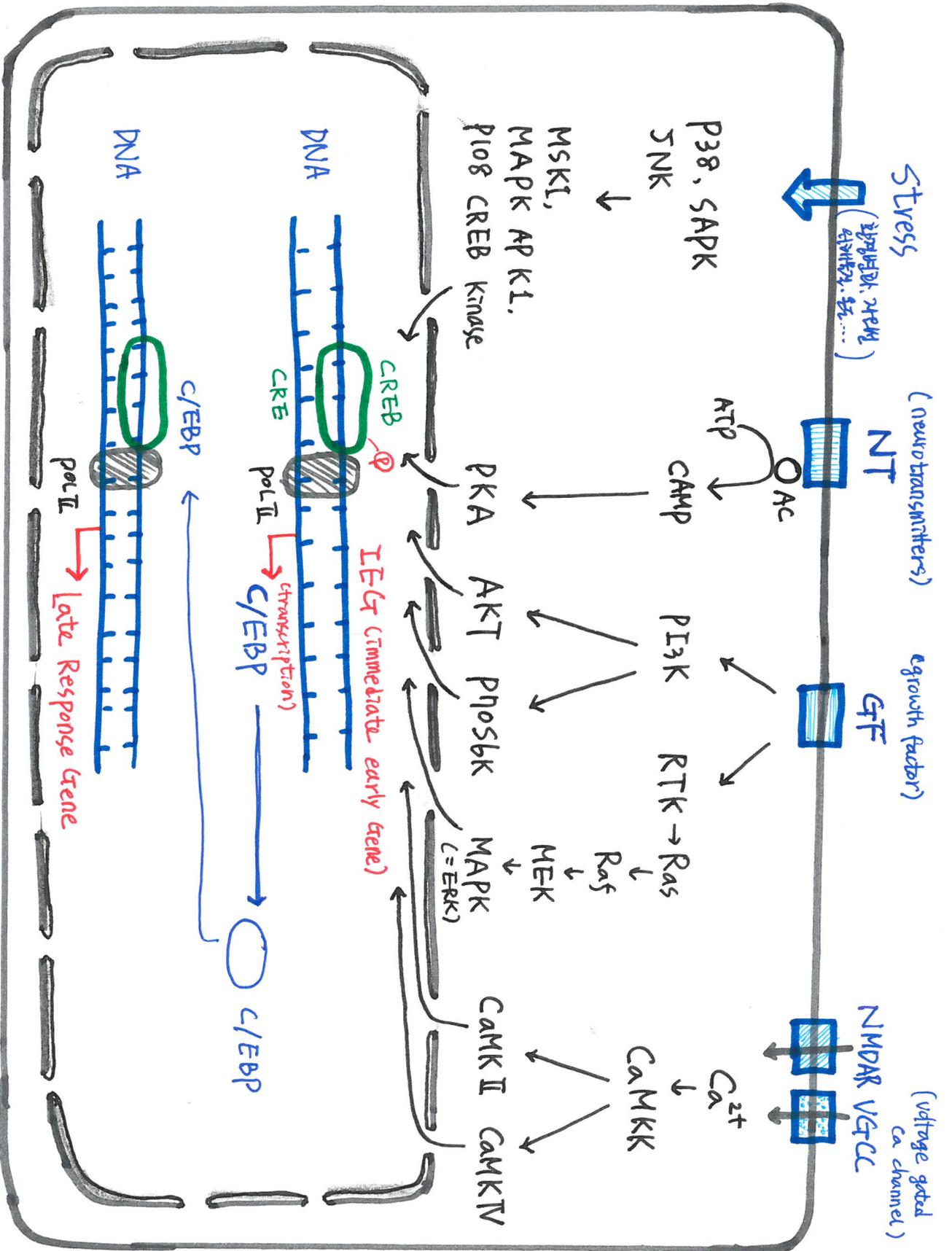
성간 10K (-260°C)에서만 가능  
O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, SiO<sub>2</sub>...  
분자를 만들기 위해서는 인접하여  
원자들이 존재해야 한다.  
별 속에는 온도가 높아 plasma 상태로  
존재 → 분자 형성이 불가능하다.

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 측면에서의 stress
  - 환경의 변화.
  - 자외선. 온도변화. 염도변화.
  - 유해성분 ....
  - stress가 오면 'Response' 해야 한다.

• p38 : protein 38K  
↳ 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  
epithermal GF ...

• MEK : Mitogen-activated protein kinase kinase

(MAPK (= ERK) : Mitogen-activated protein kinase

• VGCC : voltage gated calcium channel

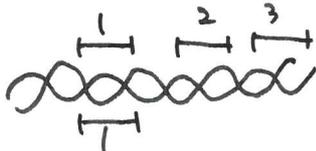
- CRE : cAMP response elements
- ( CREB : CRE binding protein
- IEG : Immediate early Gene
- ( c/EBP : CCAAT-enhancer-binding protein

\* "새로운 용어"

→ 꼭 Wikipedia에서 찾아볼 것.  
관련 내용도 확인할 수 있으며  
알림 사항이 터 많아진다.

→ 10개 용어만 양기해 보자.  
자꾸 익숙해지면 30개가 찾고 싶은  
50개를 기억하게 된다.

① IEG (immediate early gene)



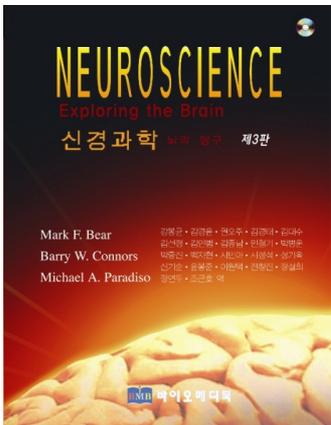
→ 다시 핵안으로 들어다시  
2번째 Gene 발현의 TF로 작용  
→ 방목하여 3번째 gene 발현에  
작용하는 순차적, 다단계적  
작용을 거치게 된다.

IEG

**C/EBP** 가 먼저 만들어져서  
핵 속에서 다시 TF로 작용하여  
'Late response gene' 발현을  
조절하게 된다.

① "생각은 칼슘이다" 의 출처

Neuroscience (신경과학) 맷을말



[ ]

가?

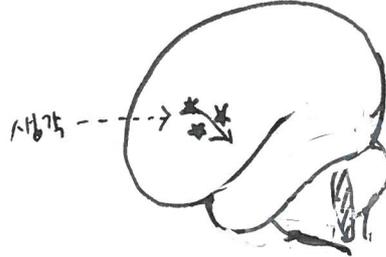
Ca<sup>2+</sup>

?

가

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

① 인간의 생리적 현상 → RF  
(인간의 생각 → 대뇌 피질 (전두엽) 생각이 저장되는 곳)



AMPA channel의 개수가 많아질다  
= 기억이 생긴다.

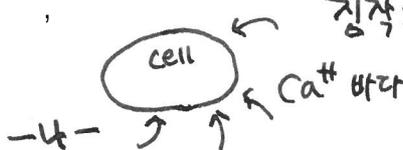
\* GRIP + filament 조건에서는  
AMPA channel에도 **Ca<sup>2+</sup>** 통합한다.  
이때 GluR2 variation 이나  
M2 여여 Q/R 부위가 관여함

\* Why? **Ca<sup>2+</sup>** 이 이렇게 중요한가?

실제로도 많은 시냅스 (세포 공간에서 일어나는 단백질 충돌현상 중이서 가장 핵심적인 역할을 담당하는 것이 'Ca<sup>2+</sup>' 이다.

세포 내. 외의 농도차이가 10만배 차이  
→ 세포 안이 'Ca<sup>2+</sup>'가 들어있을 빨리  
세포 안에 가득여야 함. toxic하다  
→ Ca<sup>2+</sup>가 들어있을 빨리 반응할 수 있는  
조건이 된다

(∴) 바다속 환경 (Ca<sup>2+</sup> rich) 에서  
생명이 진화하게 된 과정을  
짐작하게 한다.

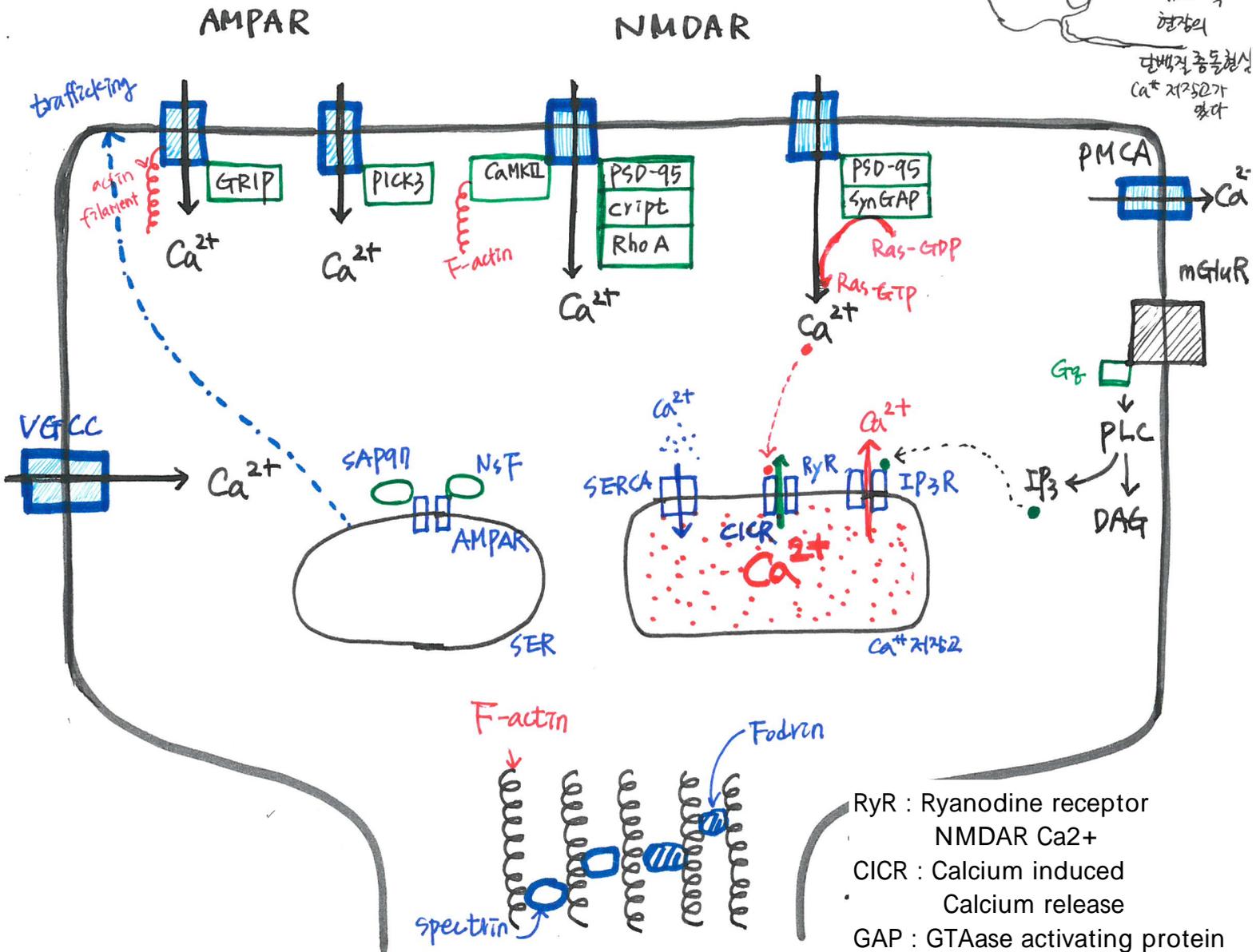


[생각은 칼슘이다]

$Ca^{2+}$

that's all!

10억년에 걸친 진화의 결과



\* Spine 에 Ca<sup>2+</sup> 이 control 하는 현상이다.

Ca<sup>2+</sup> 을 통제하는 mechanism이 필요하고, 이것을 이용하는 방식으로 진화했다.

Ca<sup>2+</sup> influx 를 위한 channel을 발달시키고,

세포 내부의 Ca<sup>2+</sup> 저장고로 Ca<sup>2+</sup> 를 리수하는 기전을 발전시켰다.

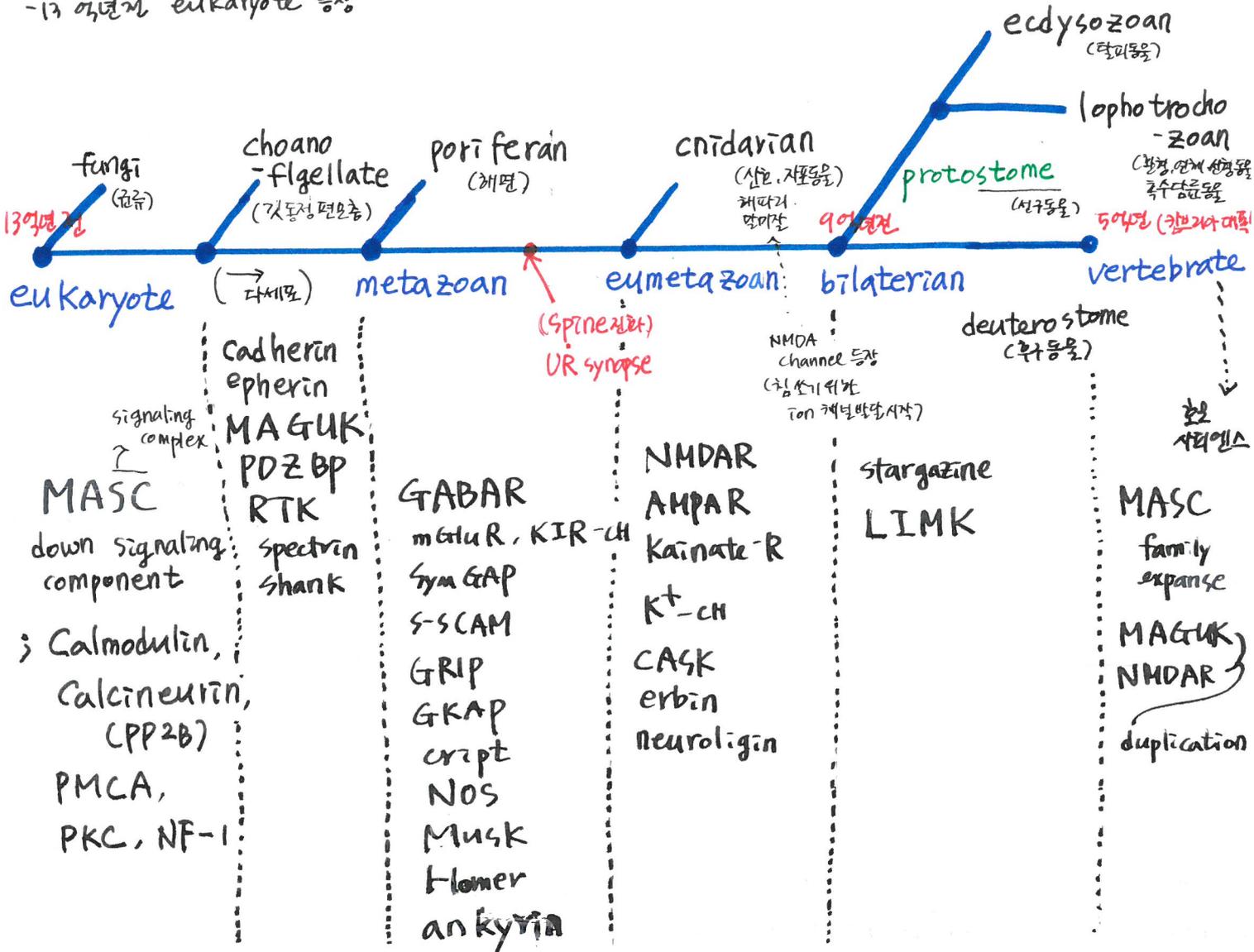
(:) '생각' 은 '칼슘' 이다.

- 칼슘을 통제하지 못하면 '치매' 가 된다.
- '기억' 은 신경세포 막 안에서 일어나는 '칼슘' 조절 기전이 중요
- 최소 10억년 동안 진화되어온 생명체의 진화



[ 지구 생명체 조상 & 주요 갈래기 ]

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



"행복신경" (Happy Nerve)

충족하는 단백질 종류만 모두 알기하면

한 달 후에 '생각' '기억'이 만들어지는 일에 대해 끝장 알게 된다.

[Eukaryote]

\* 진핵세포가 최초로 signal 전달을 위해

진화시킬 단백질  $\implies$  ① Calmodulin

- ② PP2B = Calcineurin
- ③ PMCA, PKC, NF-1

\* [Choano flagellate]

Adherin, epherin

MAGUK  $\rightsquigarrow$  Ras 계열

$\hookrightarrow$  membrane-associated guanylate kinase

\* [Poriferan]

1분생이다

mGluR  $\rightarrow$  대사성이  $\checkmark$  더 먼저 출현

synGAP  $\rightsquigarrow$

S-SCAM  $\rightsquigarrow$  scaffold protein 먼저 발생

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

NOs : 비아교라 연구에 사용

① 'shape of Life' documentary

10부작

- 상인  $\rightsquigarrow$  자포동물

'칭'을 쓴다. (칭쑤는 세포 구조를 확인해 둔다)

① 적을 인지한다

② 운동신경세포가 발달한다

$\rightarrow$  동작이 빨라야 한다.

$\implies$  '기억'은 신속한 동작이며, 싸움의 과정에서 발전했다

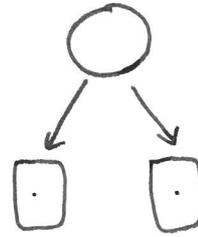
'자포' 동물 이후부터 출현하기 시작됐다.

-6 생애-

\* [Vertebrate]

NMDAR  $\rightsquigarrow$  variation 발생

- NR1  $\sim$  1a  $\sim$  4a, 1b  $\sim$  4b
- NR2A  $\sim$  2D
- NR3A, 3B



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

① 창고기에는 머리가 없다

$\downarrow$  duplication genome 하나를 더 만든

$\downarrow$  머리가 생김. 어류의 출현

\* [Bilaterian]

stargazine

LIMK

① 50개 단백질만 알기하면 된다!!!

$\rightsquigarrow$  10개. 핵심사항만 알기하면

된다.  $\implies$  30개 알기하면 싫어진다.

$\rightsquigarrow$  알기하지 않으면 전혀 공부하지 않은 것과 동일한 상태인 뿐이다.

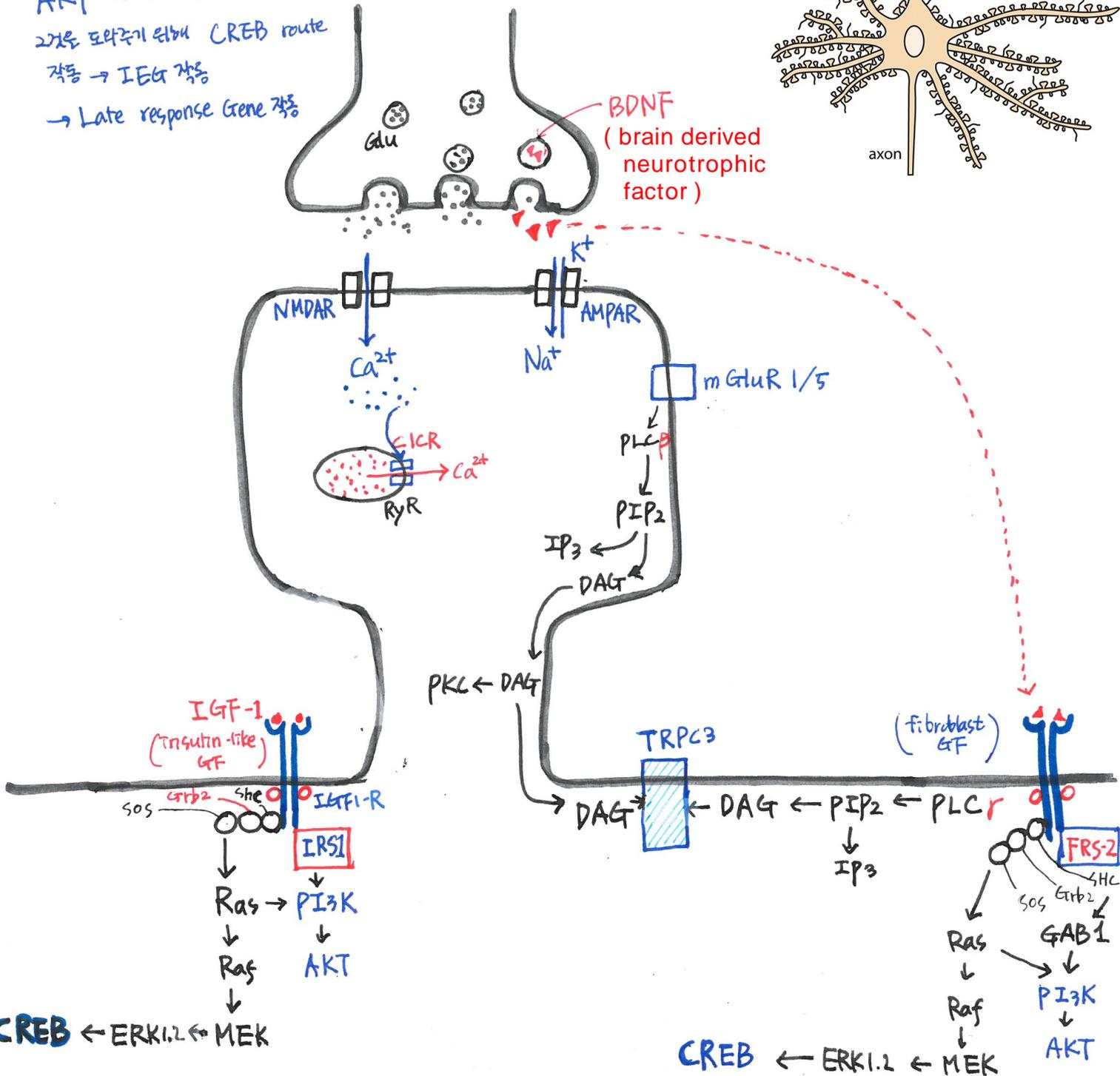
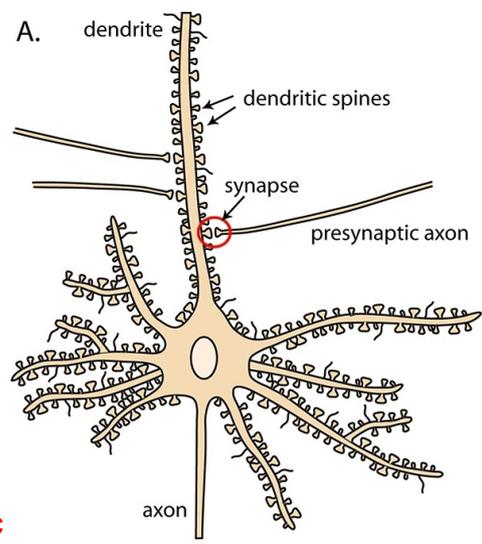
\* Activity dependent

"AKT" 가 중요하리란 발생. 분라...)

그것을 도약시키기 위해 CREB route

작동 → IEG 작동

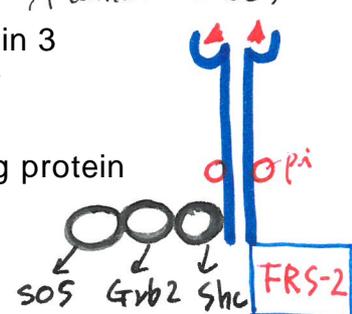
→ Late response Gene 작동



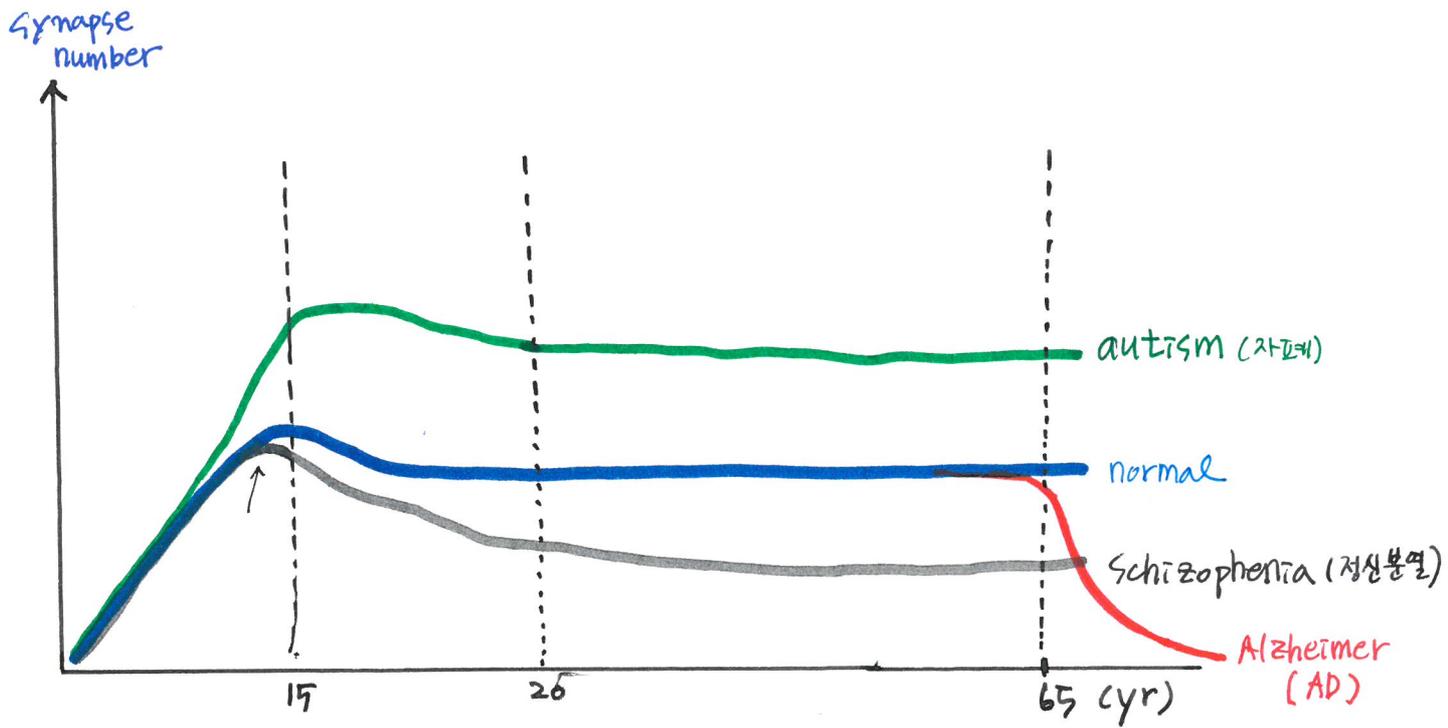
dendrite

- IGF-1 : Insulin-like growth factor 1
- ISR-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 보는 '치매'의 정의 ]

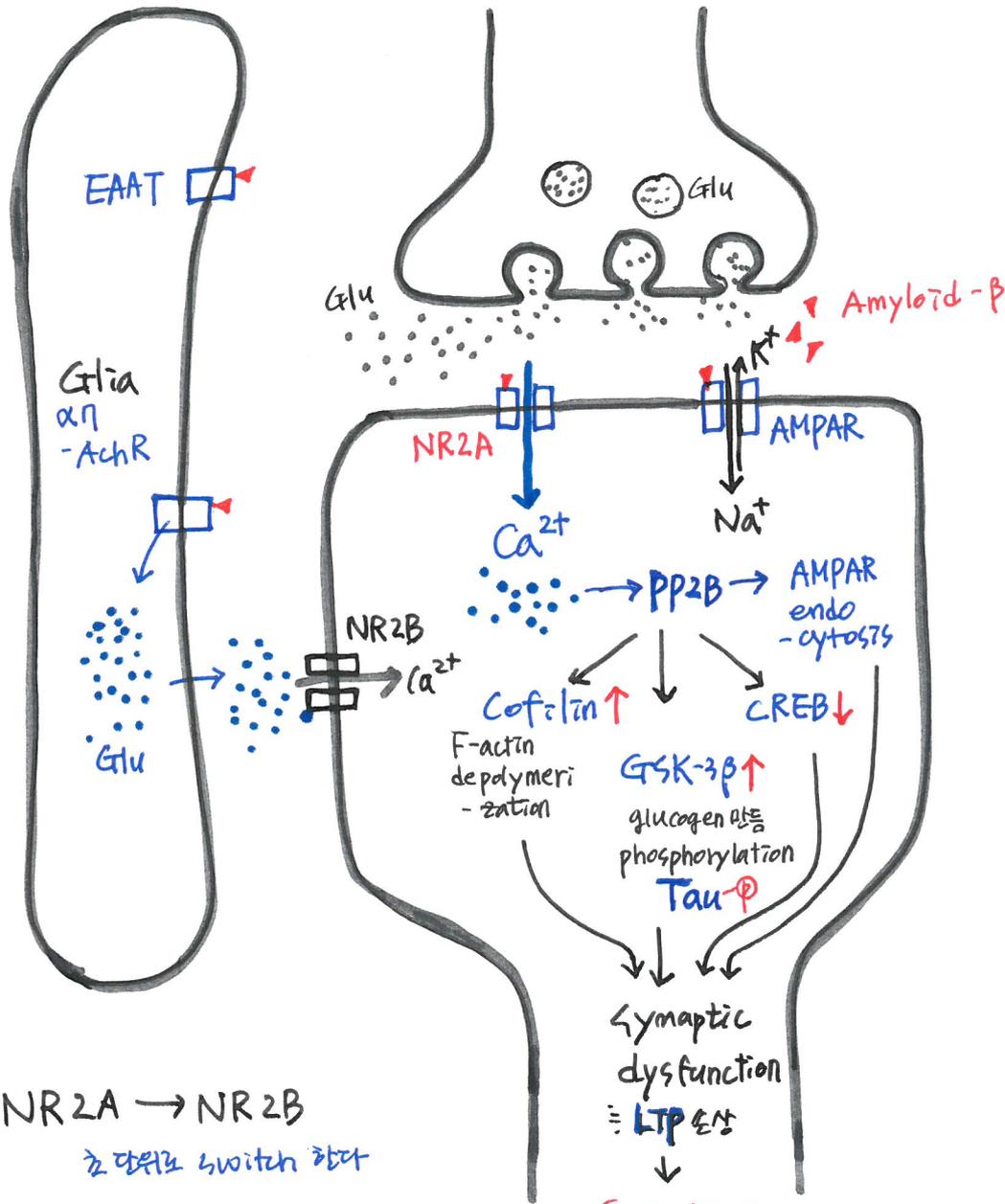


- '치매'의 현상은 이해했다. 시냅스수가 현저히 감소하는 증세가 '치매'이다. 그러나 「Alzheimer disease」 해결을 위한 pathway를 알기 어렵다. 너무 많은 pathway가 관여되어 있다.

[ 치매 ]

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

EAAT  
excitatory  
amino acid  
transporter



NR2A → NR2B  
 2 단위로 switch 한다

PP2B = calcineurin  
 ↓  
 F-actin 분해  
 Tau protein P  
 ↓  
 많은 신경 단백질이 TF 작용한다.  
 서로 결합 상태에서 결합을 이루고 있다.

Cognitive decline  
 (노약, 인지력 감소)

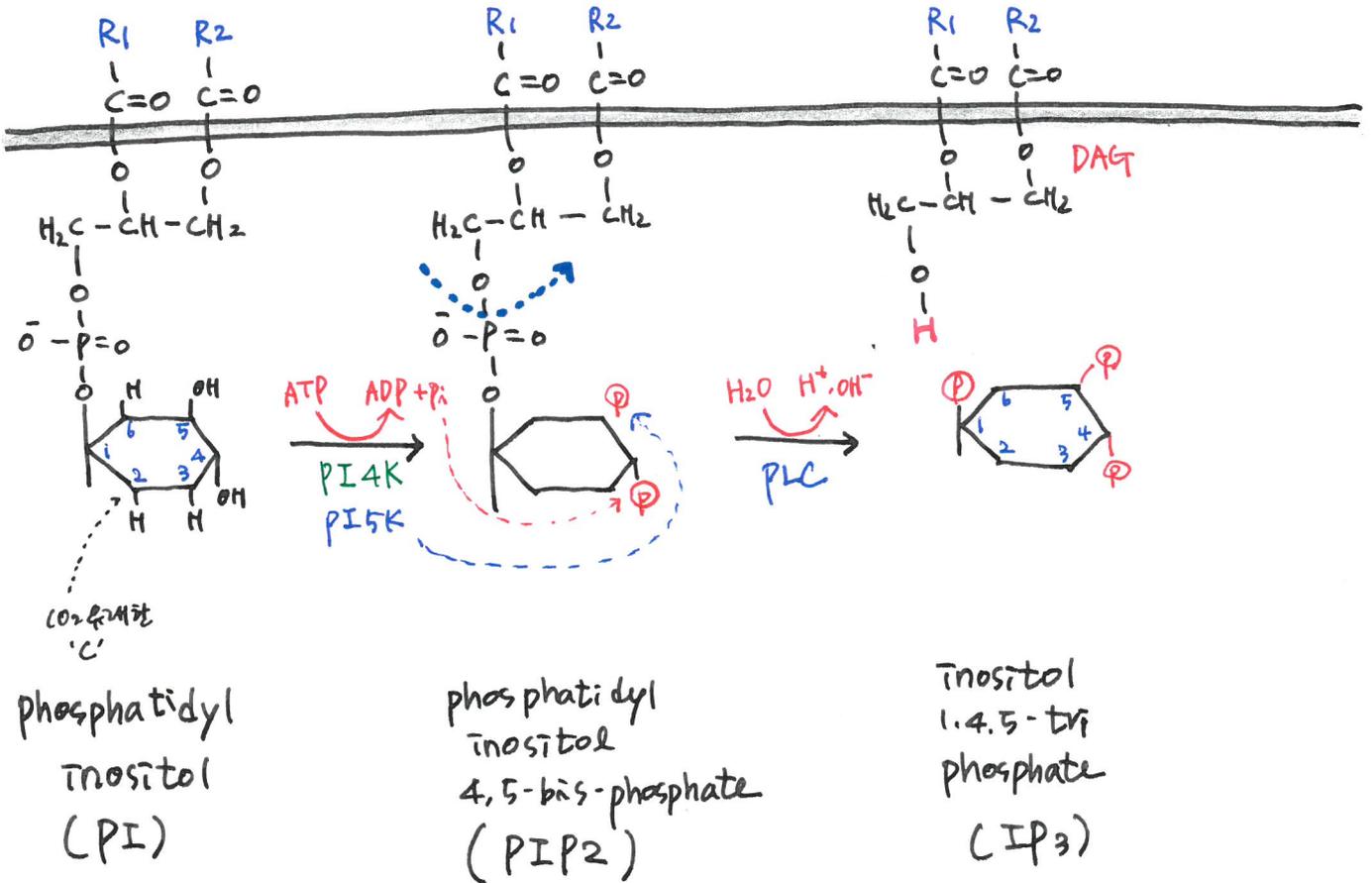
\* amyloid-β 나 Tau 단백질이 TF로 작용하면서 신경을 잡고 있다.  
 평소에는 glia cell이 방출된 'Glu'를 흡수해서 신경을 유지한다.

AchR에 amyloid-β가 결합하게 되면 'Glu' uptake 못하게 되고 ⇒ "Glutamate 독성"

'Glu'를 배출하고 2등도인 Glutamate가 NR2B로 통과해 들어간다.  
 NR2A / NR2B (치매)

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

인지질 이중막



\* PI3K

PI4K, PI5K과 크게 다르지 않아 보이거나  
결정적 순서에 '큰 차이'를 발생시키며,

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

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

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

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