

제 6 강.

Synaptogenesis

제9회 특별한 뇌과학

2017. 10. 29

1. Synaptogenesis

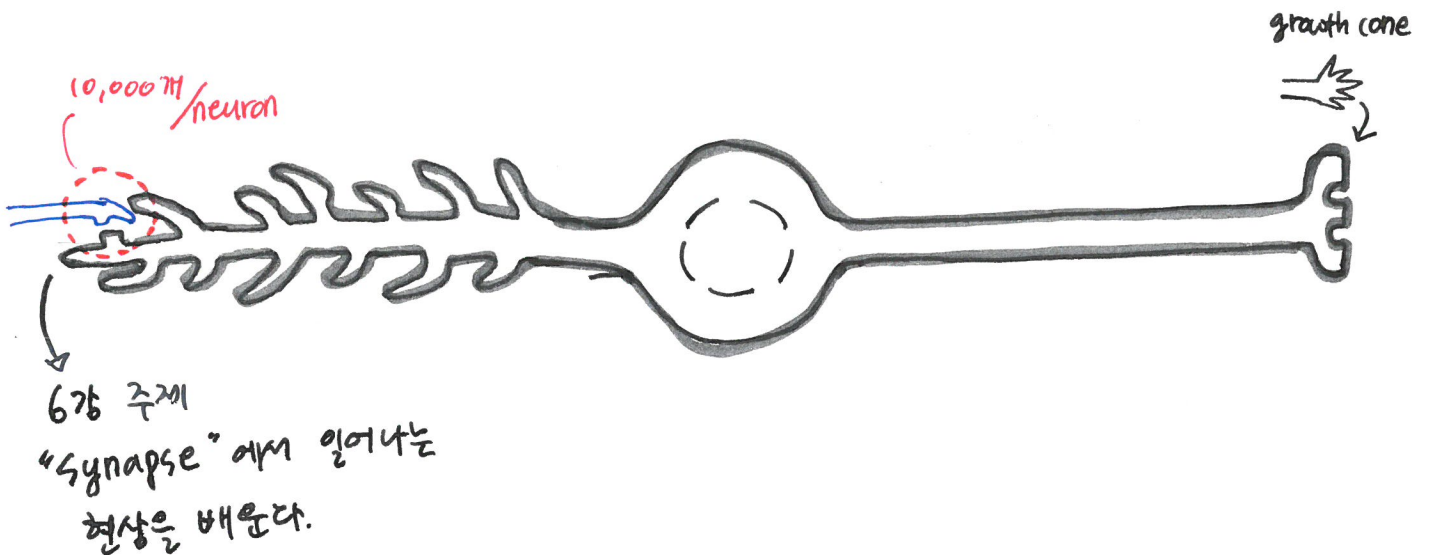
synapse + genesis

자폐. 치매. 기억...

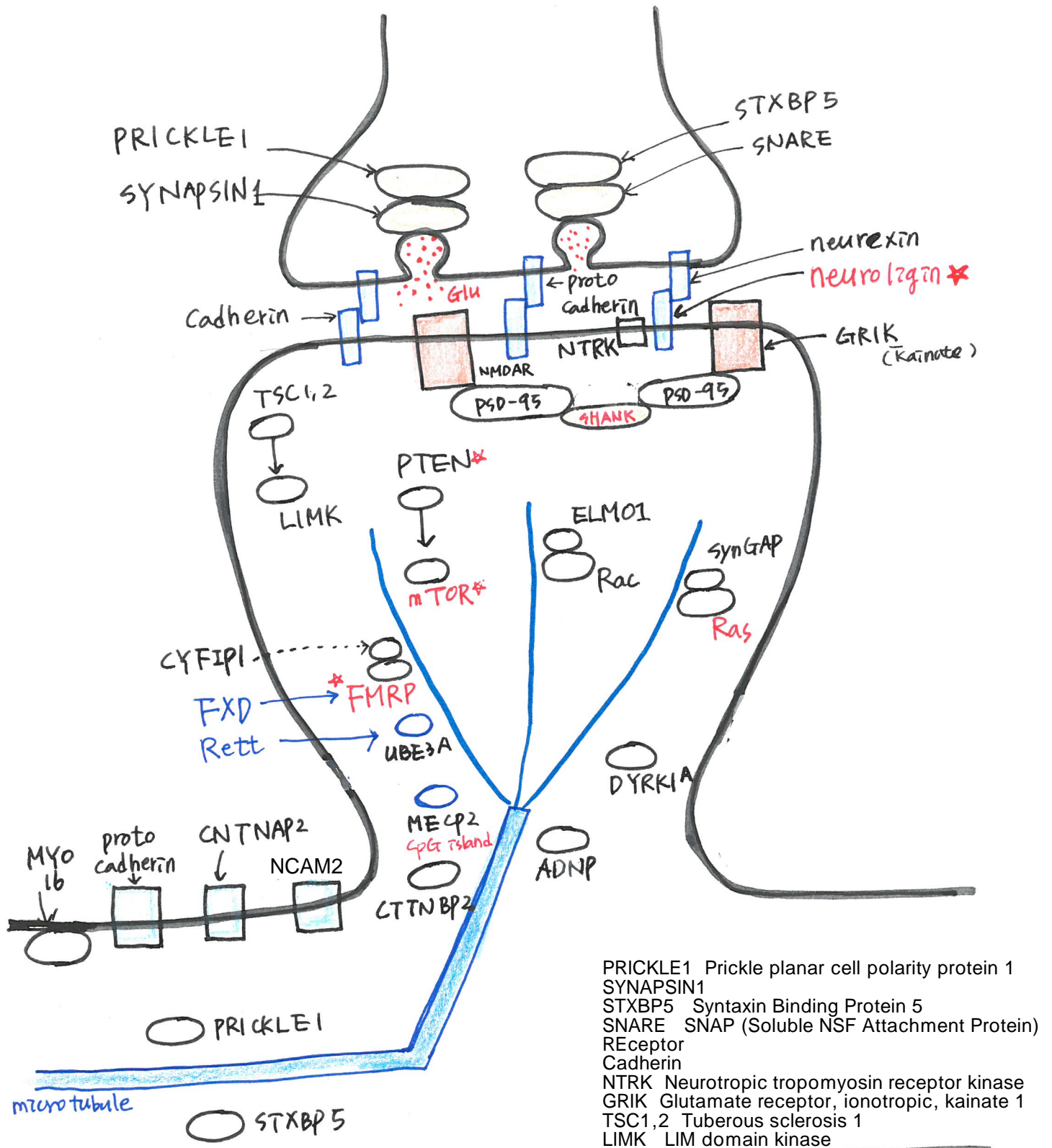
인간 뇌 활동에 일어나는 모든 것

2. LTP (long term potentiation) \doteq Memory

장기 전압강화



[자폐 관련 단백질] 250가지 이상 → 해설 단백질 이름은 기억할 것
synaptogenesis의 장애 (dysregulation)이 자폐, 정신질환을
알게 된다.

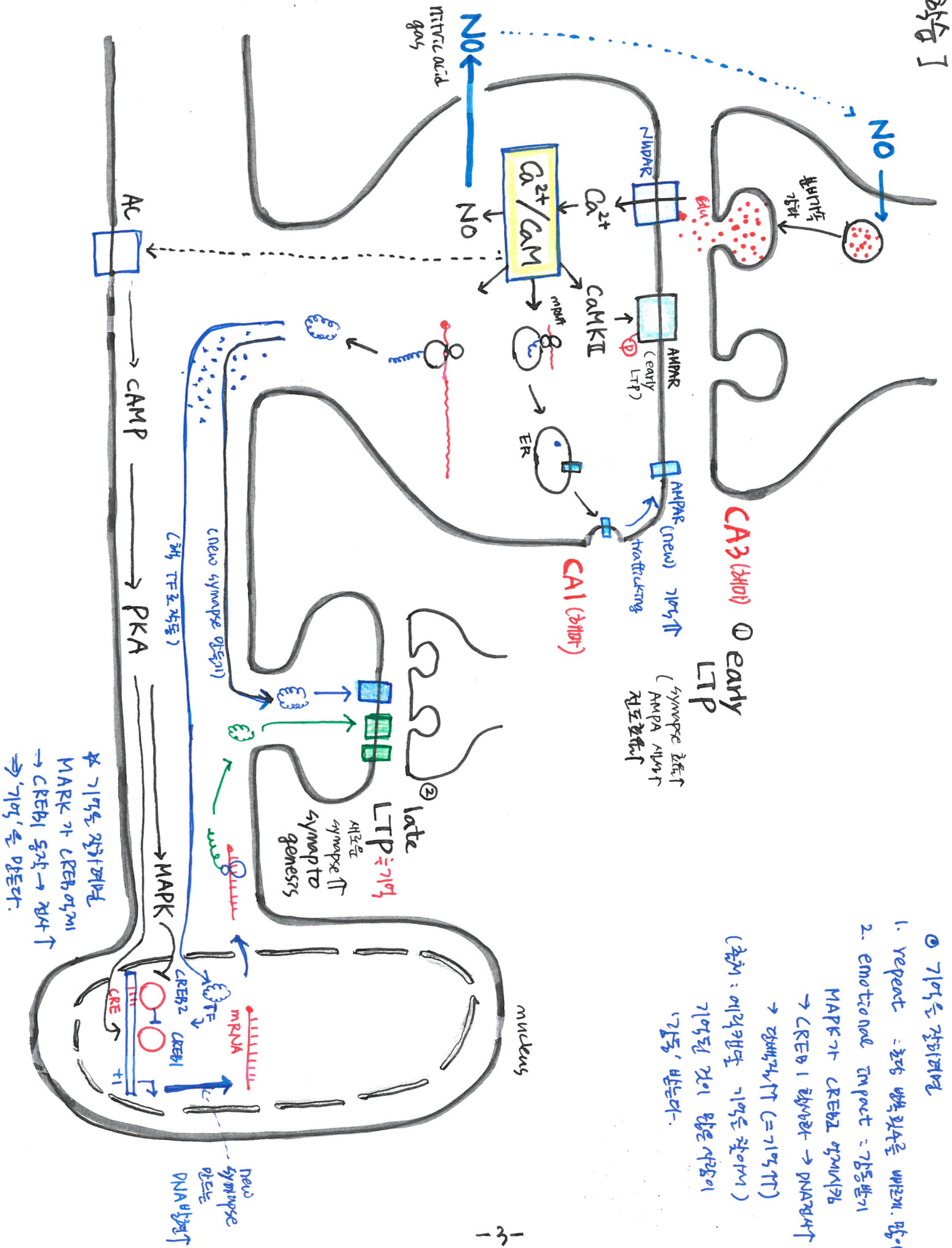


PRICKLE1 Prickle planar cell polarity protein 1
SYNAPSIN1
STXBP5 Syntaxin Binding Protein 5
SNARE SNAP (Soluble NSF Attachment Protein)
REceptor
Cadherin
NTRK Neurotrophic tropomyosin receptor kinase
GRIK Glutamate receptor, ionotropic, kainate 1
TSC1,2 Tuberous sclerosis 1
LIMK LIM domain kinase

PTEN Phosphatase and tensin homolog
mTOR mechanistic target of rapamycin
ELMO1 Engulfment and cell motility protein 1
DYRK1A Dual specificity
tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A
ADNP Activity Dependent Neuroprotector Homeobox

CYFIP1 Cytoplasmic FMR1-interacting protein 1
FXD Fragile X syndrome (FXS)
FMRP fragile X mental retardation protein
Rett syndrome
UBE3A Ubiquitin-protein ligase E3A
MECP2 Methyl-CpG-binding protein 2
CTTNBP2 Cortactin-binding protein 2
NCAM Neural cell adhesion molecule 2
CNTNAP2 Contactin-associated protein-like
MYO16 Myosin XVI

[참고]

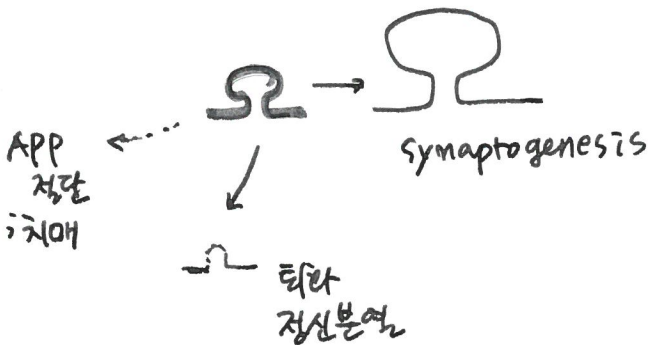


- Autism (자폐) 어렵다. 생2하다.
- '치매'에 관해 우리가 알고있던 내용들이 과학적 기반에 입각해 살펴보면 별 것이 아님을 알게 된다.

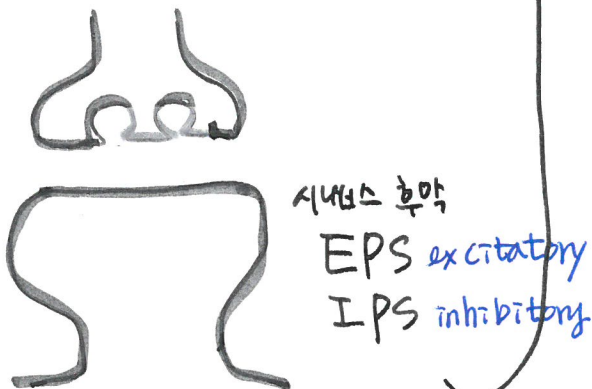
○ 박사님 학습

최소한 매 강의마다 "핵심 키워드"를 꼭 양기하고, 입에 붙을 수 있게 훈련하자. "말뚱방기" 다 몰라도 된다. "핵심 키워드"만 확실히 붙잡자.

100억개 neuron, 10000개의 synapse
≡ 인간 '뇌' 활동의 모든 것



- synapse 10000개/neuron



- 정신장애 관련 3종 <--> ; neuroligin neurexin, cadherin, protocadherin
2500개 유전자 중 자폐증 관련 유전자 250개 (=250개 단백질)

- 대부분의 정상전환은 상호 연결되었다. "dysregulation"

20%
- 40

• DYRK1A

2017.10.29

가 DYRK1A 가
DYRK1A가

DYRK1A 가 21

• TSC1.2

tuberous sclerosis (결절성화)

CYFIP1 cytoplasmic FMR-1-interacting protein 1
↓ cytosol

FMRP

가장 중요한 '자폐' 관련 단백질

fragileX mental retardation prot.

: '정신지체'를 막아주는 단백질

Fragile X syndrome (FXS)

♂ 4000 중 1) → FXD
♀ 8000 중 1

지능↓, 대인관계X

X related syndrome

(XX 유전자 관련됨)

정신지체로 인해 훨씬 많다. **X** Y 치명
자폐 4배↑ 정신지체↑ FXD 2배↑

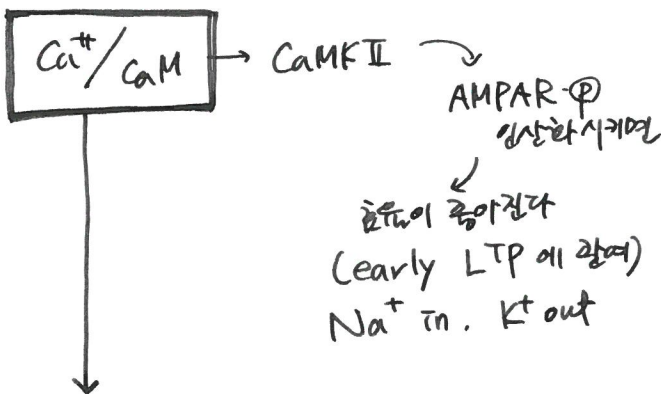
FMRP ↑

mRNA에 많이 붙으면 mRNA 작동 억제 (정사억제)
 → LTP와 연관됨
 (∴) 자폐예방(방지)에 기여

PTEN

- mTOR mammal target of 라파마이신
 ↳ 처음 Hot issue
- 라파누 ≡ 이스트 세포에서 유래한 항생물질
 라파마이신에 작동하는 단백질임
 쥐에 투여시 수명 60% 연장
 ~> 수명 연장에 기여
 확실히 낮추고 ... 학계에서 주목 중
 (Rapa Nui)

mTOR 60%



ribosome
 synaptogenesis를 위해서 가장 필요한 것은 '단백질' 공급이다.
 핵에서 만들어진 단백질을 운반하려면 비효율적
 ~> 말초에서 자체공장을 가동시켜서 필요한 단백질을 공급한다.
 (local protein synthesis) 4page

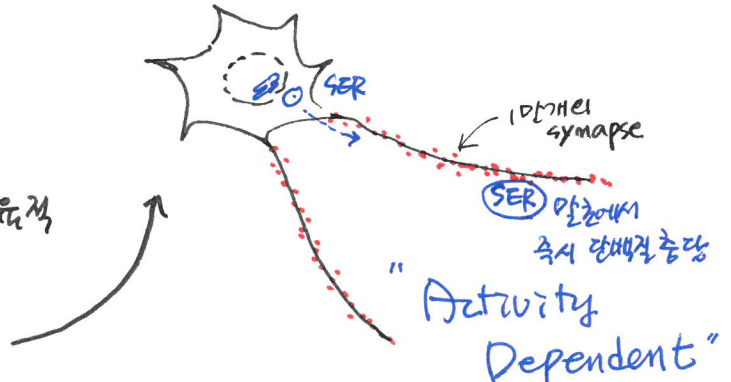
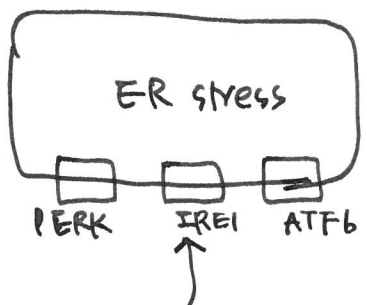
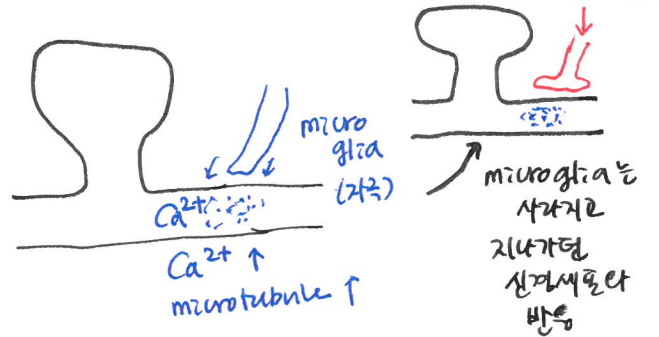
자극이 사라지면 synapse 사라진다.

자극유지 = synapse 유지

Activity dependent synapse를 유지하려면 계속적인 자극이 필요

synapto-genesis

신경가던 시냅스전막



early LTP : synapse 효율 ↑
Late LTP : 새로운 synapse ↑

• 학습의 효과 (= 전적으로 환경의 결과)

기억의 효율 30% 이상 증진

학습 9년차 → 학습 기억의 생도가

감어지고, 효율화되어 감

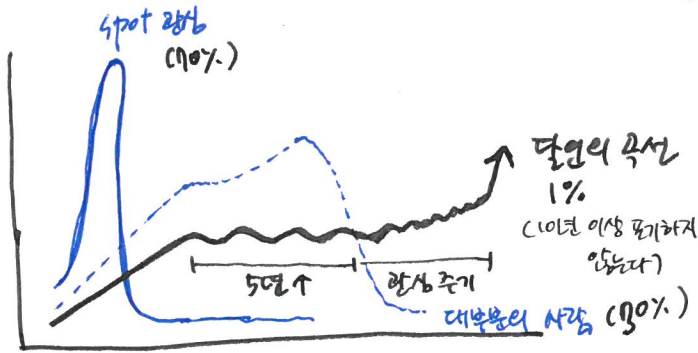
기억속도 빨라지는 것보다 의미 density.

• 반복이 30% 이상 증가한다고 느낀다.

기존에 갖고 있던 기억들과 link되면서

거대한 덩어리로 만들어져 감을 느낀다.

⇒ 최소 10년 이상 몰입해서 공부해야
효과



(5 page)

• dendrite spine 구조가 모두 다르다.

depression의 경우는 spine이 작고,
위축되어 있다.

"stable" 한 것이 중요하다.

stable한 걸음걸이

stable한 속도

'자폐' - 감각의 폭주, but 산만하다.

세상에 대한 관심이 없는 것이

아니라 지나치게 많은 감각의

폭주 상태이다.

→ synapse 정상인의 2배

너무 많은 자극이 문제

따라서, 지나치게 많은 것도

지나치게 적은 것도 좋지 않다.

⇒ 'stable' 한 상태를 유지하는 것이 중요

FXD : 자폐의 30% 이상이 FXD와 overlap

FMRP : FXD 유발 단백질

• 자폐증 : 여러 증상이 혼재한 상태이다.

가장 중요한 FXD 관련

FMRP 유전자 중 하나가 C/GA

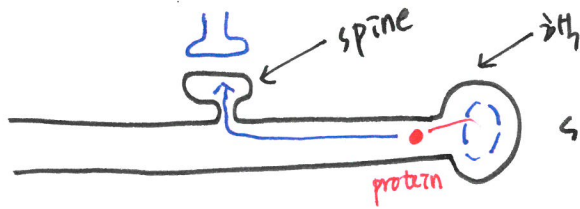
→ 30번 미만일때 "normal"

200번 이상 반복되면 정상질환

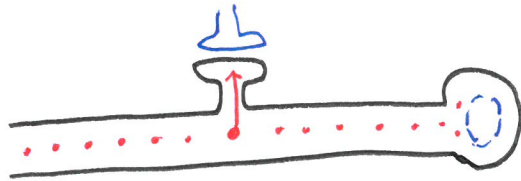
"800번" 이상 반복되면 FXD

(→ 5page 설명)

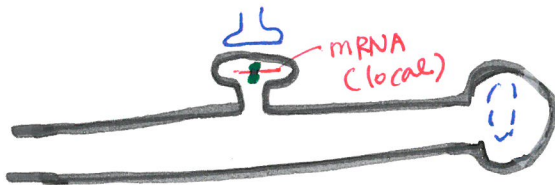
[해 & spine] 3 type



synapse targeting : 맞춤형 단백질
수용 생성 → spine 발달



synapse capture : 무작위 단백질 생산
→ 필요한 단백질을 spine이 capture



local protein synthesis : spine에서 직접
필요한 단백질을 생산

- local mRNA : spine에 오랫동안 존재 가능하다
- ⇒ 생애 초기의 기억이 중요하다
- 각인된 mRNA
- 생리 후방에 발현할 수 있다 (씨를 뿌려놓는다)

"여기치 않는 상황에서 만난 (놀람반응)"
(eg) 무인도 '변'의 기억 → 잠적해 있다가 어느 순간에 발현될 수 있다

청소년, 사춘기 시절의 '기억'이 중요하다.
이런 '경험'을 만들어 주는 것이 중요하다.
"놀람반응" "경이감" "각인"

- '씨'를 뿌리자.
버리자!!

(eg 2) 도시(서울)에서 정제된 교육을 받은 학생들이 대학입학. 박사취득까지는 가능하다.
but, 강한 애정을 만들기는 어렵다. '예측' '기대치'를 갖고 있으면 놀람반응은 갖기 어렵다.

[spine 형태 & 가기]

Normal vs
Dysregulation

spine

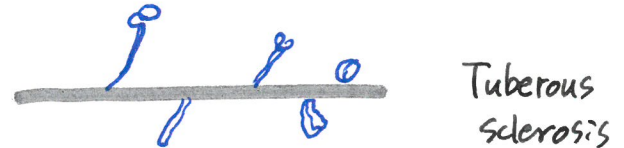
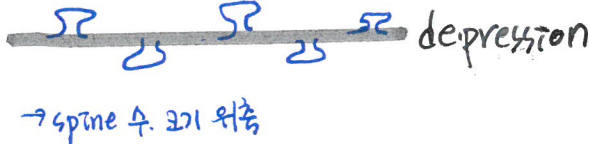
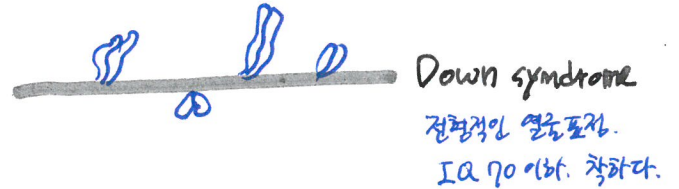
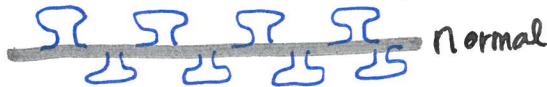
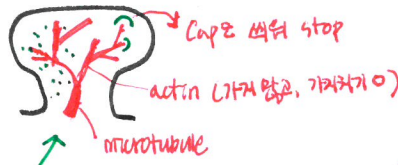
⇒

filopodia

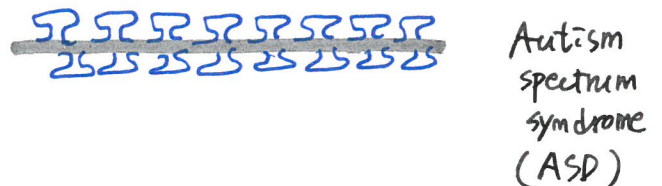
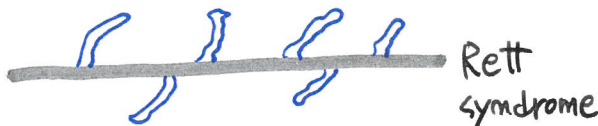
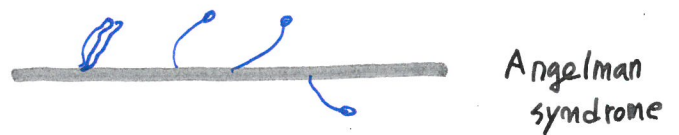
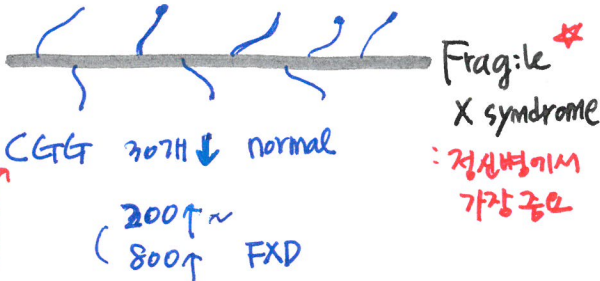
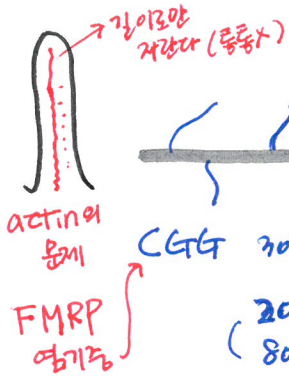
stubby

mushroom
(정품)

↓ 분화



프레드워커 : 분화 15번
엔젤만 : 무게 15번 → 지적수준 ↓ 기본증상



200개 이상의 단백질이 관여하는 증상이다. 20% 정도는 brain volume 크다

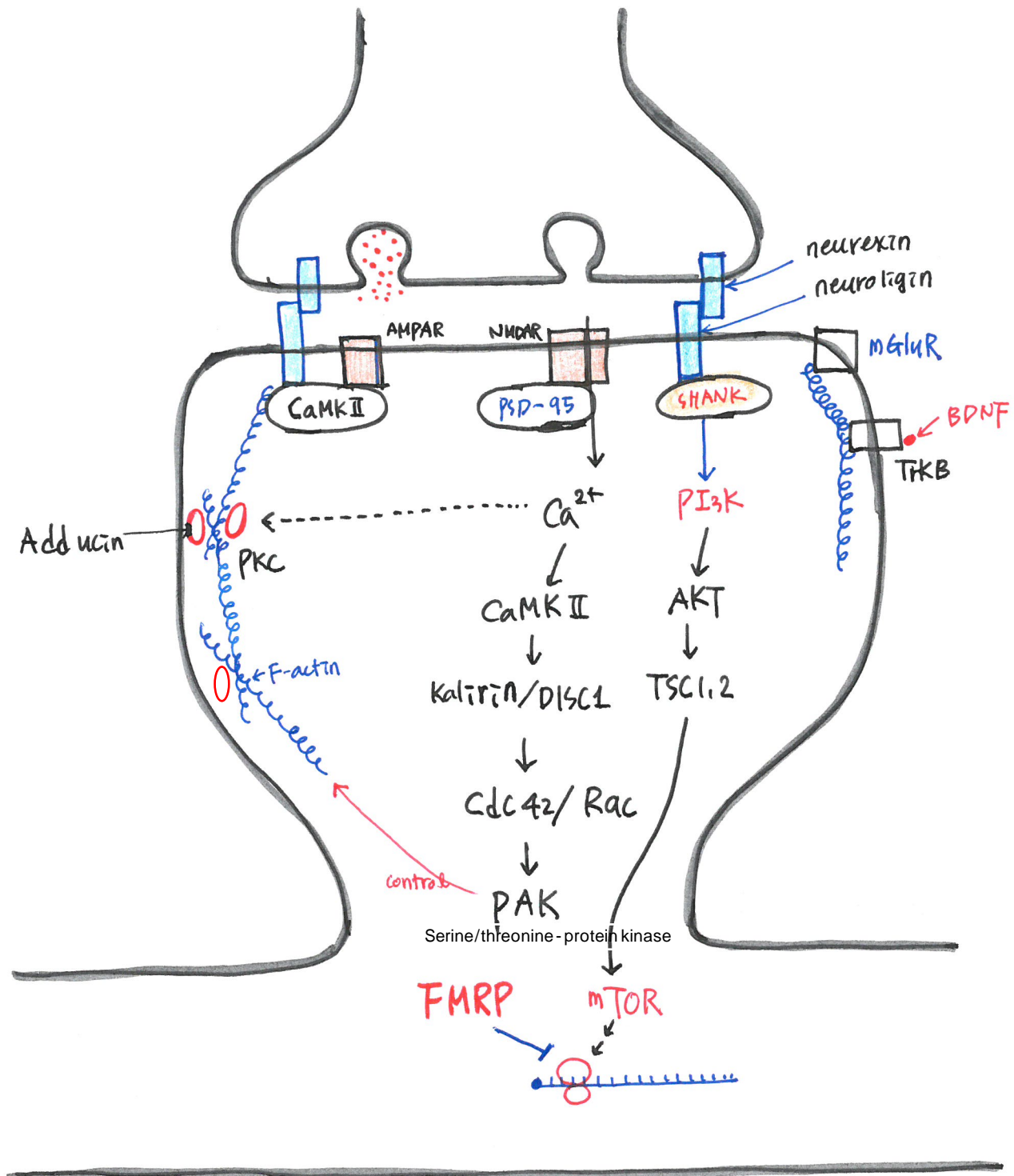
Autism syndrome : 대인관계 X, 사회성 X, 평생간다.
↑
Williams syndrome : 자폐와 반대증세.
감정성이 풍부하고 대인관계 잘한다.
지능이 낮다.

치매 : 진행성. 악화 only

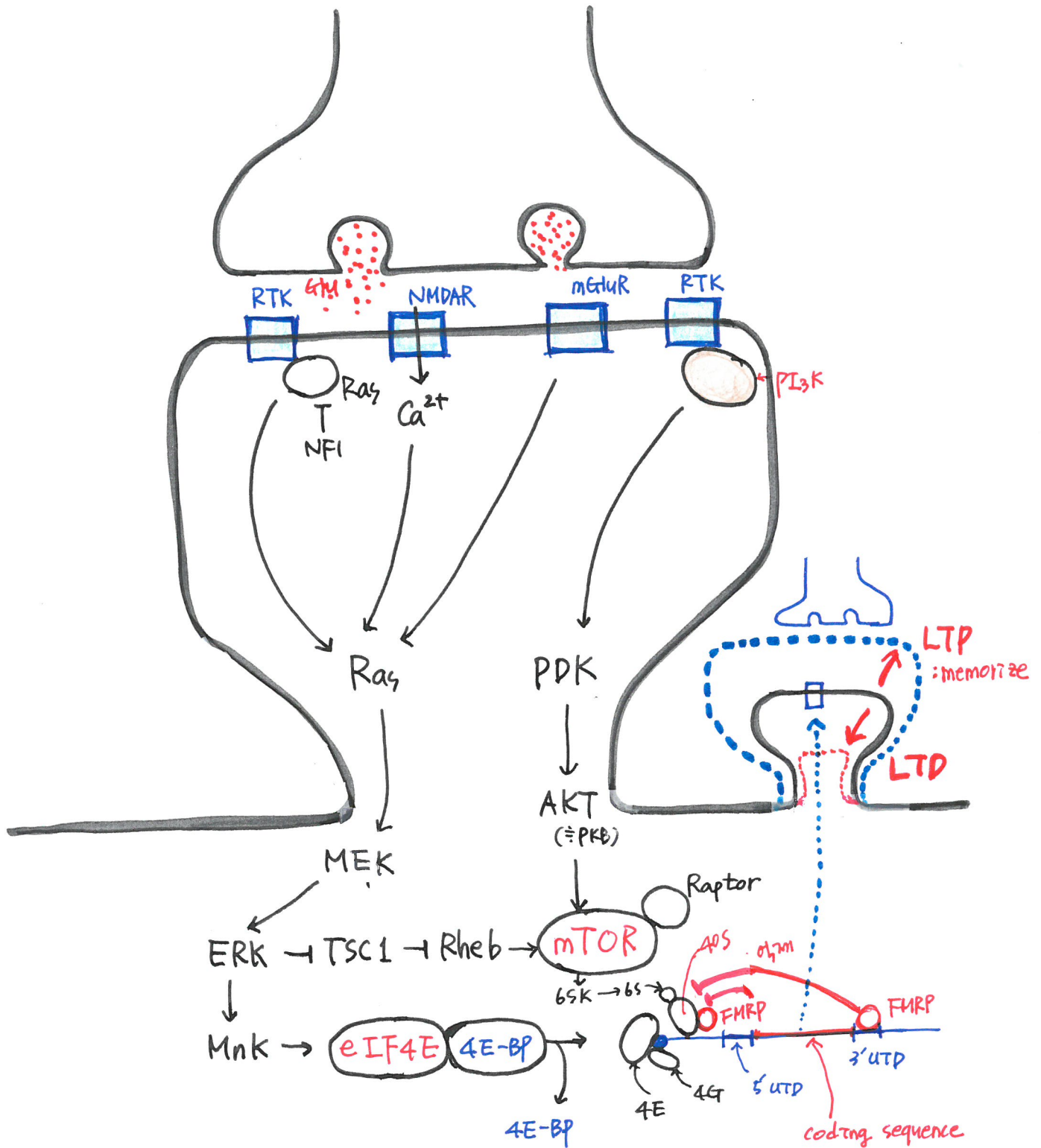
2점처럼 'Normal'은 무엇인가?

다양한 종류의 spectrum이 있는 것이다.
완전한 '정상'이란 없다. 다양한 양의 형태가 있다.
조기 인구는 "자폐" 증이었던 것임 (헝그리)
'사회성' 이려면 어느 정도 사회, 관계적 안정이
전제되어야 한다. 에스키모인처럼 척박한
환경에 살면 '사랑', '슬픔'이 크게 없다.

[Actin filament control]



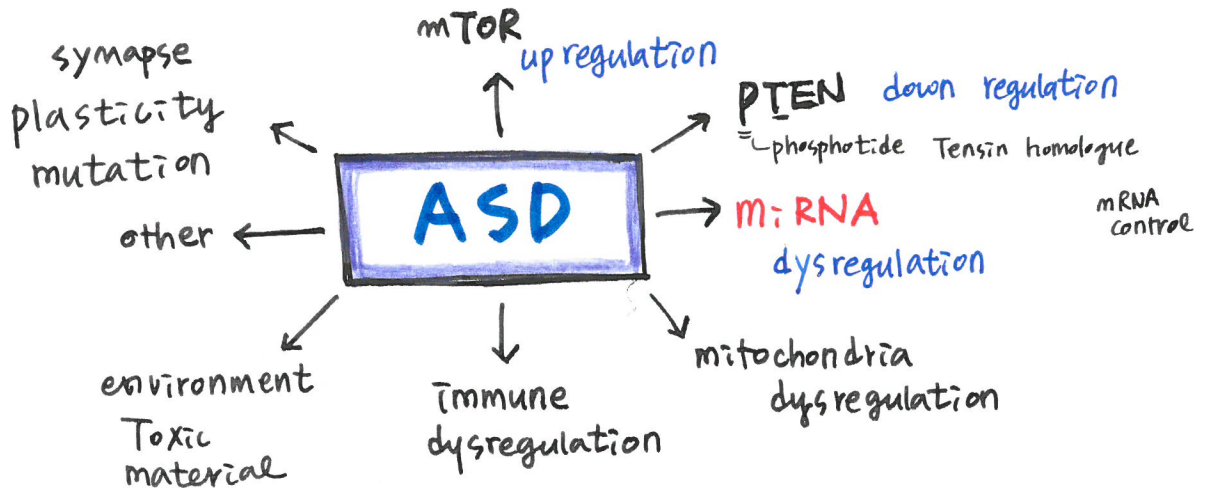
[synaptogenesis
: LTP, LTD]



FMRP 40S 양제
↳ 양제야 자제양제 가능

[자폐 유발 factor 8가지]

모든 정신병은 synapse의 문제이다
synapse & protein의 dysregulation



• Autism : neuro developmental disorder

↳ 태속에서 일어난 현상. 무연하.

탄생 후 6개월까지는 증상 미미. → 3세까지는 완전 발현

20% 정도는 brain volume 크다

island of ability 10% 정도 존재 (특정분야의)

대부분의 경우 지능이 떨어지고,

교육을 통해 완화는 가능하지만, 완치는 불가

추천도서 템플그랜딘: "나는 그림으로 생각한다" (→ 시각적으로 인지)

올리버 섀스: "화성의 인류학자" 템플 그랜딘 관찰기

'spine'를 일정한 수로 만들어야 한다 (Ach ↑ 했다가 아세틸 ↓)

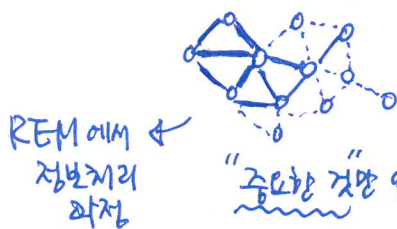
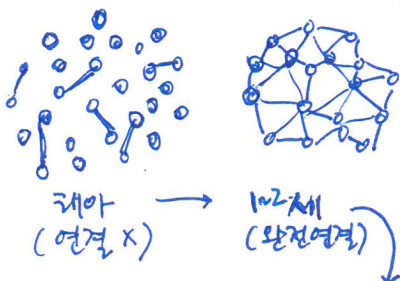
→ 속아버는 작업을 하지 못해 spine 수 ↑↑↑ 된 것이 자폐.

침팬지4 원숭이 : 임신기간 20달 → neuron network 완성된 상태로

인간 : " 10달 → neuron network 중생

정적 완성 (5세) → 가지치기 작업

* SHANK
neuro ligin
FMRP



"중요한 것만 연결" (유아시기) 6세 이후