

제12회 특별한 뇌과학 8강 노트

(박문호 박사님 강의를 요약 정리한 내용입니다)

FFI(fatal familial insomnia)라는 병이 있다.

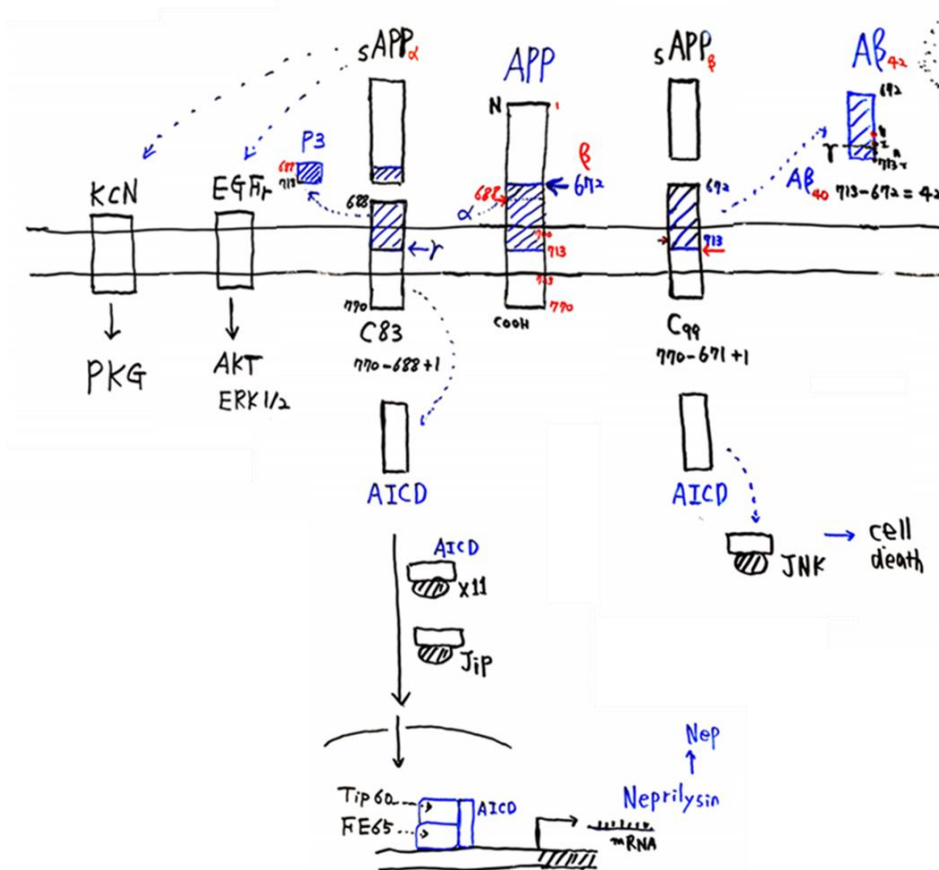
유전병이다. 전 세계에 40여명 보고 되었다. 대개 40대 이후에 나타난다. 잠을 자지 못한다. 발병한지 1년 이내에 죽는다. 잠을 자지 못하면 시상이 망가진다. 특히 MD핵에 구멍이 난다. 그러면 sleep spindle이 만들어 지지 않는다. Sleep spindle은 기억뿐 만이 아니라 잠을 자게 하는 엔진 역할을 한다.

수면, 면역, 노화, 암은 분리되지 않는다.

치매 치료약 개발을 위해 전 세계 다국적 제약회사에서 200여개의 프로젝트를 추진했으나 1개를 제외하고 모두 실패했다. 그 하나도 치료제가 아니라 진행을 늦추는 정도라고 한다.

현재까지 치매의 치료약은 없다. 많은 실패에서 얻은 교훈은 Amyloid beta 가설에 대한 해석을 달리해야 한다는 것이다. 대사과정을 다시 조명하고 있다.

알츠하이머 병은 독일 의사 알츠하이머가 자신이 치료하던 치매 환자가 죽은 후 뇌 부검에서 노인 반점(senile plaque)을 발견하고 치매의 원인이 plaque와 tangle이라고 밝혔다. 그 plaque가 amyloid beta이다.



아밀로이드 베타에서 베타는 단백질을 자르는 가위 이름이다.

원형질 막에 박혀있는 APP(Amyloid precursor protein)라는 단백질을 자른다.

APP는 시냅스 형성을 지원하고 복구하는 역할을 하는 단백질이다.

주로 브레인의 신경세포에 많이 있지만 몸 속 모든 세포에 있다.

APP를 자르는 가위가 α , β , γ 3 종류의 가위가 있다. .

자르는 방법이 α - γ 와 β - γ 2가지가 있는데, A- γ 는 사는 길이고, β - γ 는 죽는 길이다.

APP 단백질은 아미노산이 770개가 있다. 원형질 막에는 700번부터 722번이 들어 있다.

α 가위는 687번과 688번 아미노산 사이를 자른다.

이 때에 잘려져 나온 단백질을 sAPP α (soluble amyloid precursor protein alpha)라고 한다.

sAPP α 는 용도가 다양하다. 그리고 원형질 막에 남아 있는 단백질이 P83이다.

P83은 688번부터 770번까지 83개 아미노산으로 되어 있다.

sAPP α 가 EGFr, KCN 두 단백질에 작용한다. 그러면 EGFr는 AKT와 ERK1/2를 활성화 하여 세포 증식을 일으키고, KCN은 PKG에 작용하여 neuron protection 역할을 한다.

2-5세의 발달기 어린이에게서 sAPP α 가 많이 나온다. 어느 정도 지나고 뉴런의 성장이 멈추어야 하는데, 계속 성장할 경우 neuron over growth가 되고 brain volume이 커지면서 autism이 된다.

자폐증과 치매는 맞선 꼴이다. 자폐증은 어릴 때 발생하고, 치매는 늙어서 발생한다,

자폐증은 신경세포가 너무 많이 생겨서 일어나고, 치매는 신경세포가 죽어서 일어난다.

그 다음 γ 가위가 713번과 714번 사이를 자른다. 이 때 P3 단백질이 나온다.

P3 단백질은 아미노산 688에서 713번까지이며 아미노산 26개로 되어 있다. 세포 바깥으로 나간다.

P3단백질의 용도는 아직 밝혀지지 않았다.

P3 밑에 있던 부분은 원형질 막에서 떨어져 세포 속으로 들어온다.

이 단백질의 이름이 AICD(amyloid precursor protein intracellular domain)이다.

β 가위는 671번과 672번 사이를 자른다. 이 때 분리된 단백질이 sAPP β 이다. Interstitial space에 남는다.

원형질 막에 남은 단백질이 C99이다. 672번부터 770번까지 아미노산 99개로 구성되어 있다.

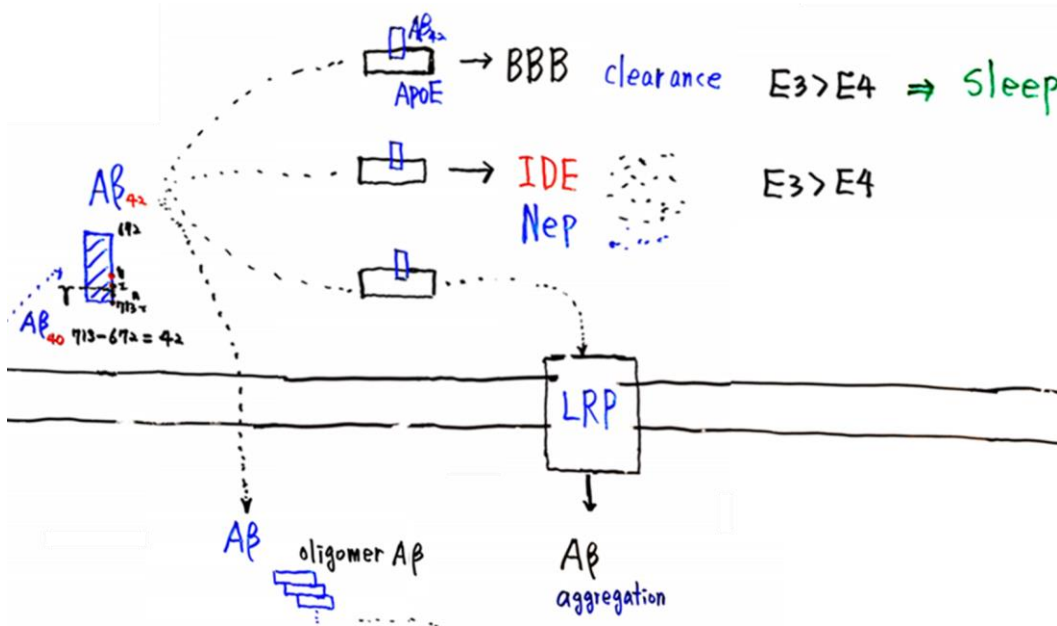
다음으로 γ 가위가 713번과 714번 사이를 자른다. 드디어 A β (amyloid beta) 펩티드가 나온다.

672번부터 713번까지 42개의 아미노산으로 구성되어 있다. A β 42 펩티드이다. Interstitial space에 남는다.

γ 가위가 어디를 자르느냐에 따라 A β 에는 A β 38, A β 40, A β 42, A β 43 4가지 동형 단백질이 있다.

각각 10%, 80%, 10%, 1% 의 비율로 있다. 특히 A β 40은 모든 세포에서 발견된다.

Aβ42가 가는 길이 4가지이다.



Aβ42는 ApoE 단백질에 실려서 이동된다.

첫 번째 가는 곳이 BBB이다. 혈류를 타고 간이나 콩팥에서 clearance된다. E3가 E4보다 많을 때이다.

두 번째는 IDE(insulin degrading enzyme)와 NEP(Neprilysin)에 의해서 분해된다.

이 경우도 E3가 E4보다 많을 때이다.

IDE의 주 역할은 인슐린을 분해하는 효소이다. 그러나 고 탄수화물 식사와 노화, 고혈압, 비만, 당뇨병 등으로 인슐린이 점점 많이 나온다. 그러면 IDE의 Aβ 분해 여력이 줄어들게 되어 Aβ가 원활하게 제거되지 못하여 쌓이고 엉키게 된다.

비만, 고혈압, 당뇨 모두 고 탄수화물 식사의 영향으로 인슐린이 많이 나오기 때문이다.

문제는 인슐린 수치이다. 제 2형 당뇨병 환자는 치매로 갈 확률이 매우 높다.

알츠하이머 병을 T3DM(type 3 diabetes mellitus: 제3형 당뇨병)으로 칭하기도 한다.

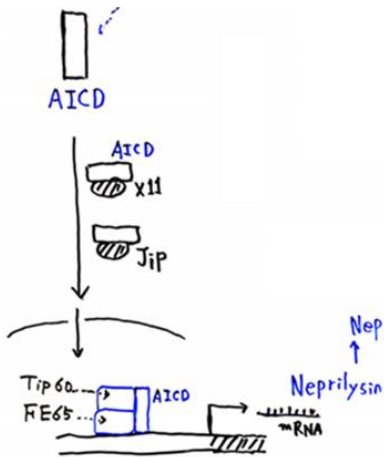
치매는 브레인의 당뇨병이다.

탄수화물 섭취를 줄여야 한다. 특히 설탕이 많은 음료와 가공식품 그리고 밀가루 음식을 줄여야 한다.

DNA는 총에 장전된 총알과 같다.

비록 나쁜 유전자가 있어도 방아쇠를 당기지 않으면 유전자는 발현되지 않는다.

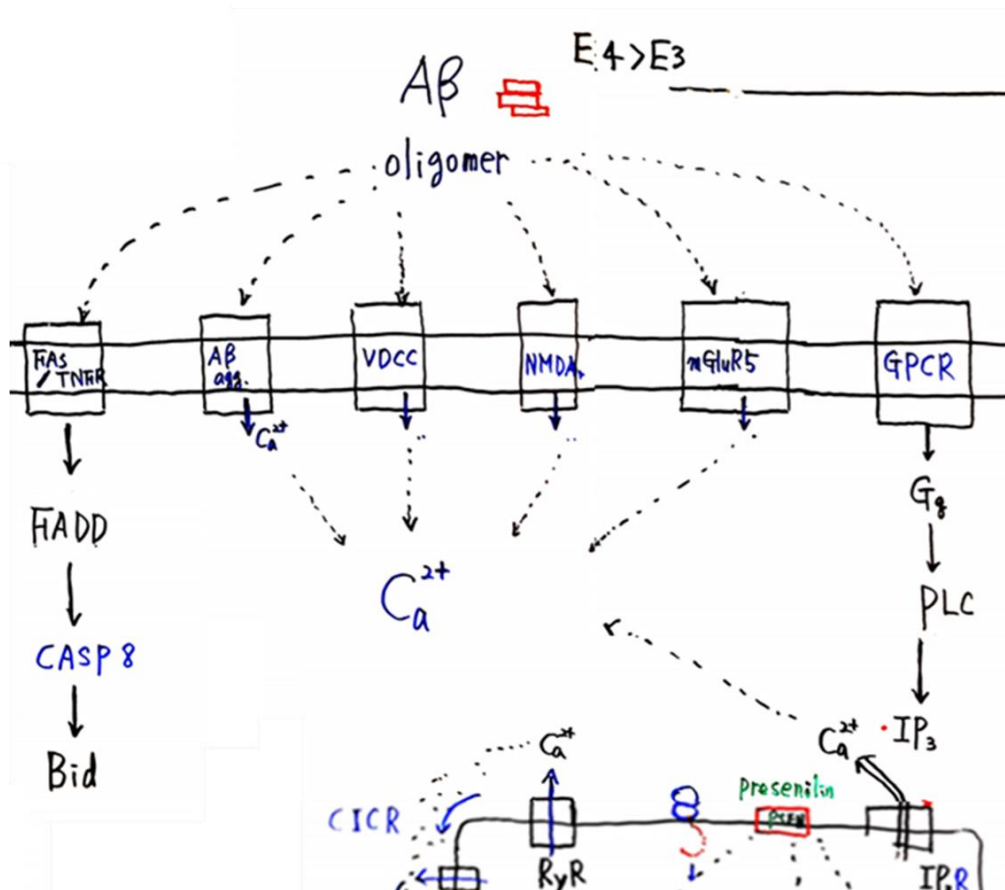
그 총알이 나오게 하는 방아쇠는 생활습관과 음식이다.



AICD가 X11과 JIP이라는 단백질에 실려 핵 속으로 들어가, Fe65와 Tip 60과함께 전사조절인자로 작용하여 Nephrilysin이라는 단백질을 만든다. 이 단백질이 IDE와 함께 A β 를 분해시킨다.

세 번째는 A β 가 세포 속으로 들어와 oligomer A β 가 된다.

네 번째는 LRP(low-density lipoprotein receptor related protein) 채널을 통해 세포 속으로 들어오면 A β aggregation이 된다.

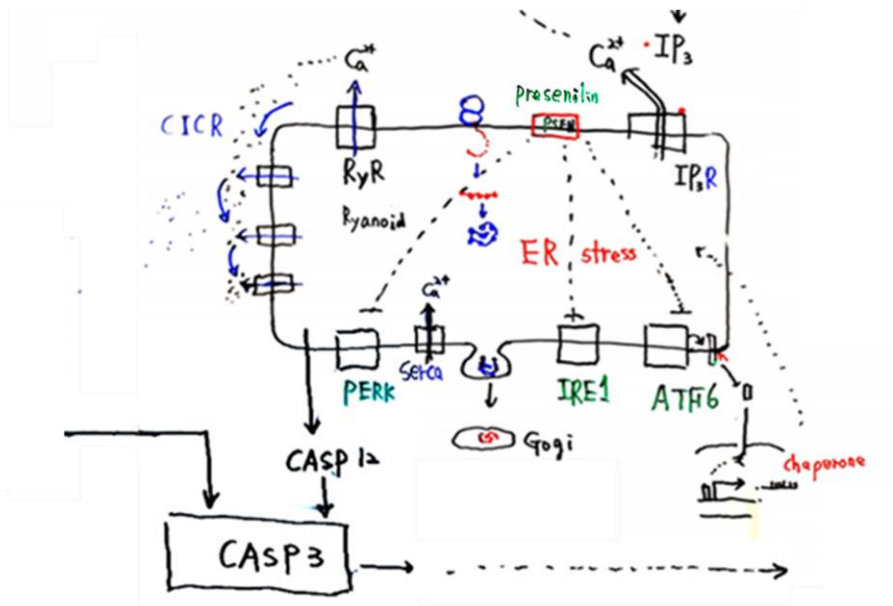


다섯 번째는 interstitial space에서 A β oligomer가 되어 FAS/TNFR, A β agg., VDCC, NMDAr, GPCR을 통해서 세포 속으로 들어간다. E4가 E3보다 많을 때이다.

A β 가 FAS/TNFR 트리거 하면 FAS/TNFR→FADD→CASP 8→BID를 트리거 하고, BID는 미토콘드리아 외벽에서 Cyt C을 세포 밖으로 유인한다.

A β agg, VDCC, NMDAR을 통해서 Ca^{2+} 이온이 들어 온다.

GPCR→Gq→PLC→IP3가 나와 ER에 있는 IP3R에 접속하면 ER에서 다량의 Ca^{2+} 이온이 세포질 속으로 나간다.



ER의 첫 번째 역할은 polypeptide를 입체 구조로 접어 단백질을 만드는 역할이다.

이렇게 만들어진 단백질에 주소를 붙여 골지체를 통해 내 보낸다.

두 번째는 칼슘 저장고 역할을 한다.

ER 막에 있는 IP3R에 IP3가 붙으면 대규모의 칼슘이 ER에서 세포질로 빠져 나간다.

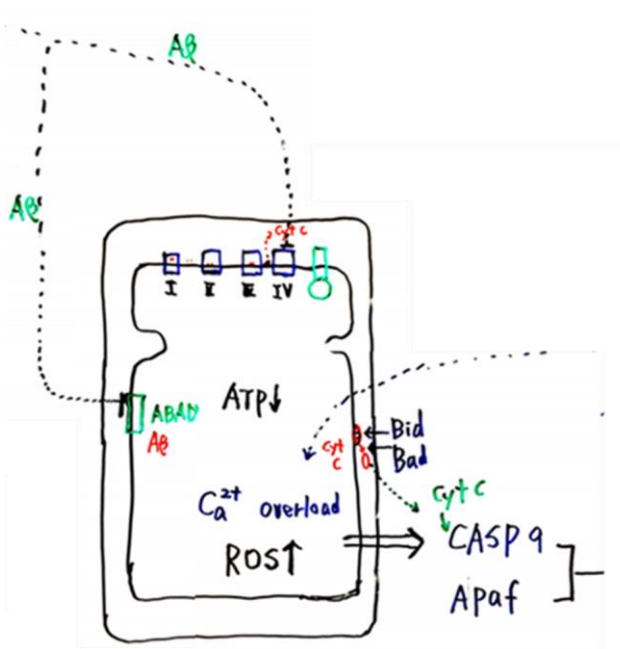
ER 막에는 RyR(Ryanodine receptors) 채널이 있어 ER에서 칼슘을 내 보내는 역할을 한다.

RyR을 통해 칼슘이 나가면 CICR(calcium induced calcium release) 현상이 일어나 옆에 있던 RyR 채널을 통해서도 파도처럼 칼슘이 나간다.

세포질로 나온 칼슘이 미토콘드리아 속으로 들어와 calcium overload가 된다.

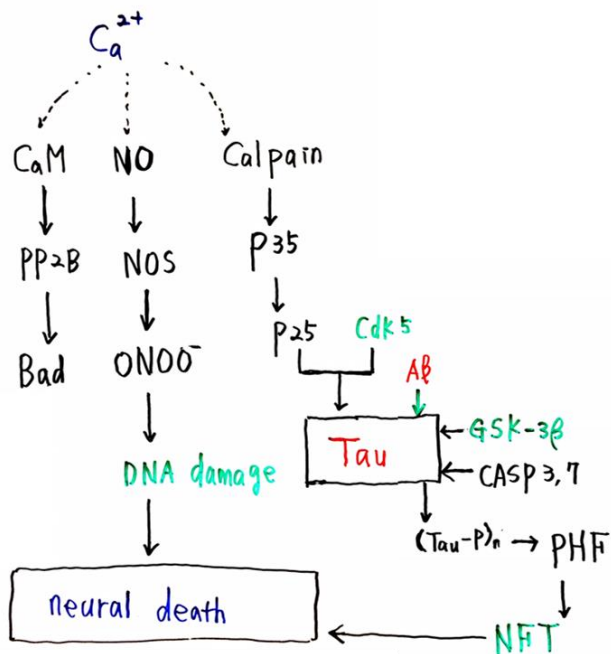
또한 세포질 속에 있던 A β oligomer가 미토콘드리아 전자전달 체인에 있는 4번째 효소를 억제한다.

그리고 A β oligomer가 미토콘드리아 막에 있는 ABAD(amyloid beta binding alcohol dehydrogenase)를 억제한다.



그러면 ATP 생산이 줄어들고 ROS가 많아진다.

미토콘드리아가 원활히 작동하지 않으면 전자 전달 단백질 Cyt C가 BID와 BAD의 유인에 의해 바깥으로 나오고 Cyt C에 Apaf 가 합체하여 CASP 9가 나온다.



세포질 속에 칼슘이 많아 지면 3가지 사건이 일어난다.

첫 번째는 칼슘이 CaM과 결합하고 CaM은 PP2B를 트리거 하여 BAD라는 단백질을 만든다.

이 BAD가 BID와 함께 미토콘드리아 막을 뚫어 CytC를 밖으로 나오게 한다.

두 번째는 칼슘이 NO 가스와 만나 NOS(nitric oxide synthase)를 만든다.

NOS는 Peroxynitrite(ONOO^-)를 만들고 peroxynitrate가 DNA에 damage를 가해서 neuron death를 일으킨다.

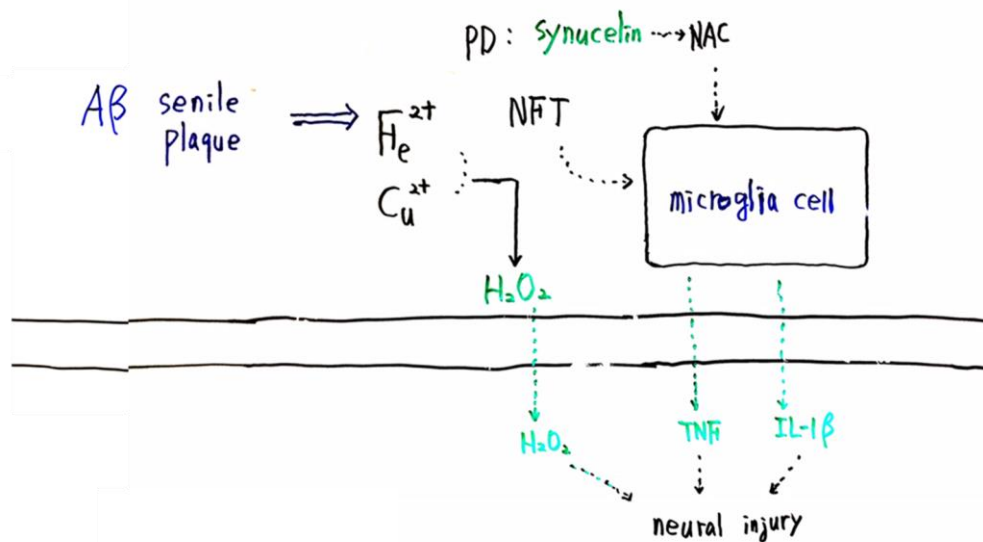
세 번째는 칼슘에 의해 Calpain이라는 단백질이 p35를 트리거 하고 p35는 p25를 트리거 하면 p25는 Cdk5와 결합하여 TAU 단백질을 활성화 한다. TAU 단백질에 $\text{A}\beta$, GSK-3 β (Glycogen synthase kinase 3 beta), CASP 3, 7 등이 작용하면 TAU 단백질이 과 인산화 되어 PHF(paired helical fillaments)이 되고 PHF가 NFT(neurofibrillary tangle)이 되어 neural death로 간다.

SSCO(spontaneous synchronized calcium oscillation)

세포 내에서 자발적으로 동기화된 칼슘 리듬이 존재한다.

이 칼슘 리듬에 disturb가 일어나 조절이 되지 않는 것이 죽음이고 치매이다.

그리고 $\text{A}\beta$ oligomer 가 더 진행되면 senile plaque가 된다.



여기에 Fe^{2+} 와 Cu^{2+} 가 엉켜 붙는 심의 역할을 하면 과산화수소(H_2O_2)가 발생하고 이 과산화수소가 세포질 속으로 들어 간다.

그리고 파킨슨 병을 일으키는 Synuclein의 NAC와 senile plaque에서 발전한 NFT가 Microglia cell 속으로 들어 가면, microglia cell에서 TNF와 IL-1 β 가 나와서 세포 속으로 들어 간다.

그러면 H_2O_2 , TNF, IL-1 β 가 함께 neural injury를 일으킨다.

이제 치매에 대한 대응책이 방향을 옮겨가고 있다. 주범은 음식이다.

가급적 탄수화물을 적게 섭취해야 한다. 치매 예방을 위해서는 식단이 우선이고 운동은 보조이다.

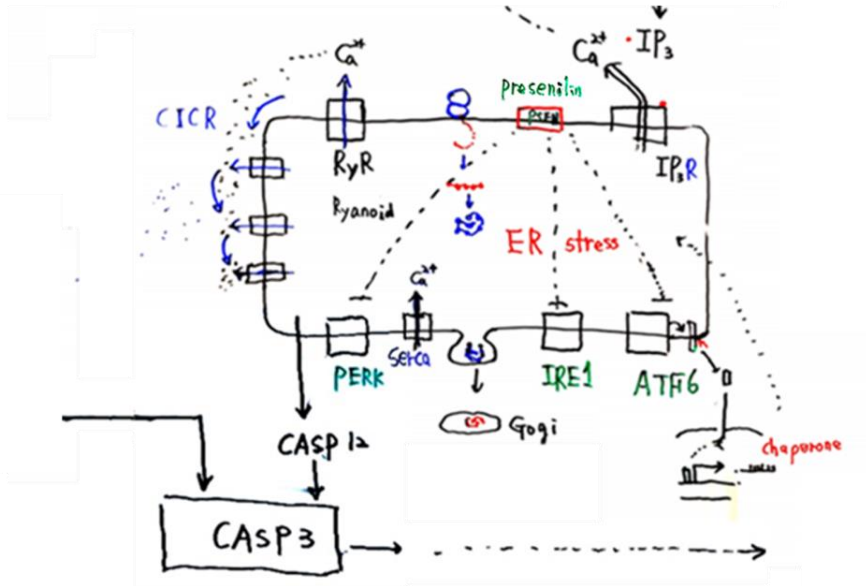
그리고 운동만큼 중요한 것이 수면이다.

치매는 브레인의 당뇨병이다.

(2교시)

DNA는 총에 장전된 총알과 같다. 비록 나쁜 유전자가 있어도 방아쇠를 당기지 않으면 유전자는 발현되지 않는다. 그 총알이 나오게 하는 방아쇠는 생활습관과 음식이다.

몸은 실험의 대상이다. 생활습관과 식단을 바꾸어야 한다.



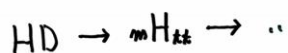
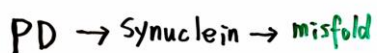
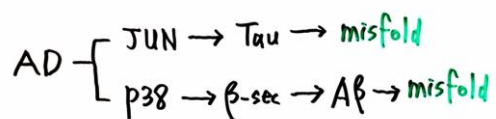
ER 막에 있는 PSEN(presenilin)이 PERK, IRE1, ATF6 단백질을 억제하여 ER stress를 야기한다.

ATF 6 단백질 중 일부가 핵 속으로 들어가 전사조절인자로 작용해서 만들어 지는 단백질이 chaperone 단백질이다. Chaperone은 단백질을 제대로 잘 접도록 하는 역할을 한다.

이 chaperone이 ER 속으로 들어가 단백질 입체 구조를 조절해 준다.

그런데 PSEN이 ATF6 를 억제함으로써 chaperone이 없음으로써 잘못 접힌 단백질이 난무하게 된다.

이것이 노화와 침해의 원인이다.



Amyotrophic
lateral sclerosis

AD, PD, HD, ALS(amyotrophic lateral sclerosis: 루게릭 병)는 결국은 단백질의 misfold가 원인이다.

AD는 JUN 단백질과 TAU 단백질이 링크 되어, TAU 단백질의 과 인산화가 일어나 misfold 되거나, p38이 β 가위와 관련되어 $A\beta$ 를 만들고 $A\beta$ 가 misfold를 일으킨다.

PD는 Synuclein이, HD는 mHtt 단백질이, 그리고 ALS는 TDP 43 단백질이 misfold 된 결과이다.

그런데 PSEN이 ATF6 를 억제함으로써 chaperone이 만들어 지지 않아, 잘못 접힌 단백질이 난무하게 된다. 단백질이 잘 못 접히는 현상이 ER stress이다. 이것이 노화와 AD, PD, ALS의 원인이다.

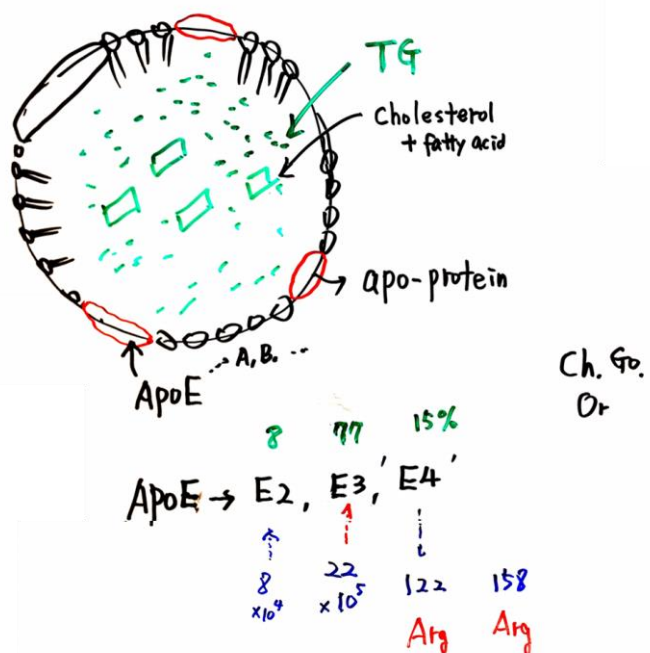
SERCA(sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase)는 칼슘을 ER 속으로 끌어드리는 채널이다.

칼슘 농도의 리듬을 일정하게 유지하기 위해서는 스트레스가 없어야 하고 생활습관이 정확하고 좋은 음식을 섭취해야 한다.

APO E는 지방 대사에 관여하는 단백질이다. 단백질은 원형으로 된 인지질 단층 막 속에 박혀 있다.

이 막 내부에는 TG(triacylglycerol)와 cholesterol + fatty acid 형태가 들어가 있다.

그 막의 일부로 APO E가 박혀 있다.



APO E에는 E2, E3, E4가 있다.

E4를 양 쪽 부모 모두에게서 받아 2개를 갖고 있는 사람은 치매에 걸릴 확률이 E4가 없는 사람보다 10배나 높다. E2, E3, E4의 비율은 지역과 민족마다 다르다. 인류의 평균 비율은 E2 8%, E3 77%, E4 15%이다. 침팬지, 고릴라, 오랑우탄은 E4 만 갖고 있다.

기본형은 E4 유전자인데 122번과 158번의 아미노산이 Arg 이다. 22만년 전에 E4에서 E3 돌연변이가 나왔고, 8만년 전에 E2가 나왔다. 돌연변이가 식 생활과 관련이 있다고 한다.

그러나 치매에 걸린 환자 중 E4 유전자가 없는 사람도 50% 가까이 된다. 유전자보다 생활습관과 음식이 결정한다.

familiar AD : APP $\xrightarrow{\text{trisomy 21}}$ PS1
PS2

sporadic AD : ACID, CR1,
PICALM

유전적 AD는 30-40대에도 발병한다. 유전적 AD는 APP 돌연변이. 그리고 21번 염색체의 3번째 사본의 전부 또는 일부가 있는 Trisomy 21 돌연변이가 있다. Trisomy 21은 다운 증후군이라고도 한다.

다운증후군 환자는 50세 이전에 치매로 간다. 그런데 APP 단백질이 21번 염색체에 있다.

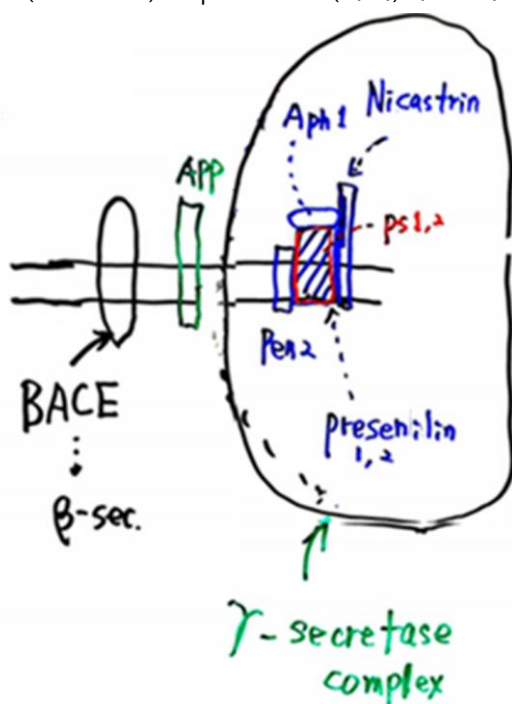
APP에 돌연변이가 일어 나면 PS1과 PS2에도 돌연변이가 일어 난다.

PS1,2에 돌연 변이로 인해서 A β 42가 만들어 진다.

Sporadic AD는 유전과는 관계가 없다. 65세 이후에 발병하는데 생활습관이 가장 큰 이유이다.

Sporadic AD와 관련되는 단백질은 ACID, CRI, PICALM 등이다.

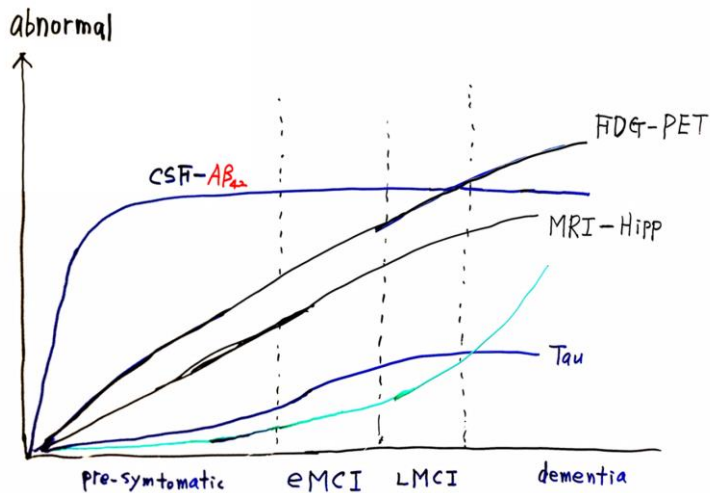
PSEN(Presenilin)은 γ secretase(가위)의 한 부품이다.



γ 가위는 PEN 2, Presenilin 1,2, Aph 1, Nicastrin 등 4개의 단백질로 구성되어 있다.

β 가위는 BACE(β site APP cleaving enzyme)라고 한다.

거시적으로 알츠하이머 병이 어떤 것이지 보여주는 도표이다.



eMCI(early mild cognitive impairment), LMCI(late mild cognitive impairment). Dementia
 CSF-Aβ42(cerebrospinal fluid Aβ42: 뇌척수액 Aβ)가 초기 단계부터 나와서 이후 크게 바뀌지 않는다.
 FDG-PET(fluorodeoxyglucose-PET)로 포도당 대사율을 조사한 결과 끊임없이 나빠지고 있다.

문제는 글루코스이고 브레인 세포가 글루코스를 제대로 공급을 받지 못한다는 것이다.

MRI로 해마의 크기를 측정한 결과(MRI-Hipp)를 봐도 일정 비율로 나빠지고 있다.

TAU 단백질은 eMCI 때부터 서서히 나빠지기 시작한다.

Pre-symtomatic 기간에는 인지 장애가 드러나지 않는다.

그러나 드러나지 않는다고 안심하면 안된다. 베타 아밀로이드는 그 전부터 쌓이고 있다.

영양 물질인 포도당이 브레인에 제대로 공급되지 않는다.

인지 장애는 eMCI 때부터 시작하여 점점 빠르게 나빠진다. 어쨌든 치매는 대사성 질환이다.

Aβ를 BBB를 통해 청소하기 위해서는 Sleeping이 중요해 진다..

동맥과 정맥 사이에 성상 세포(astrocyte)의 발(end foot)이 막을 만들어 주고 있다. 빈 틈이 없다.

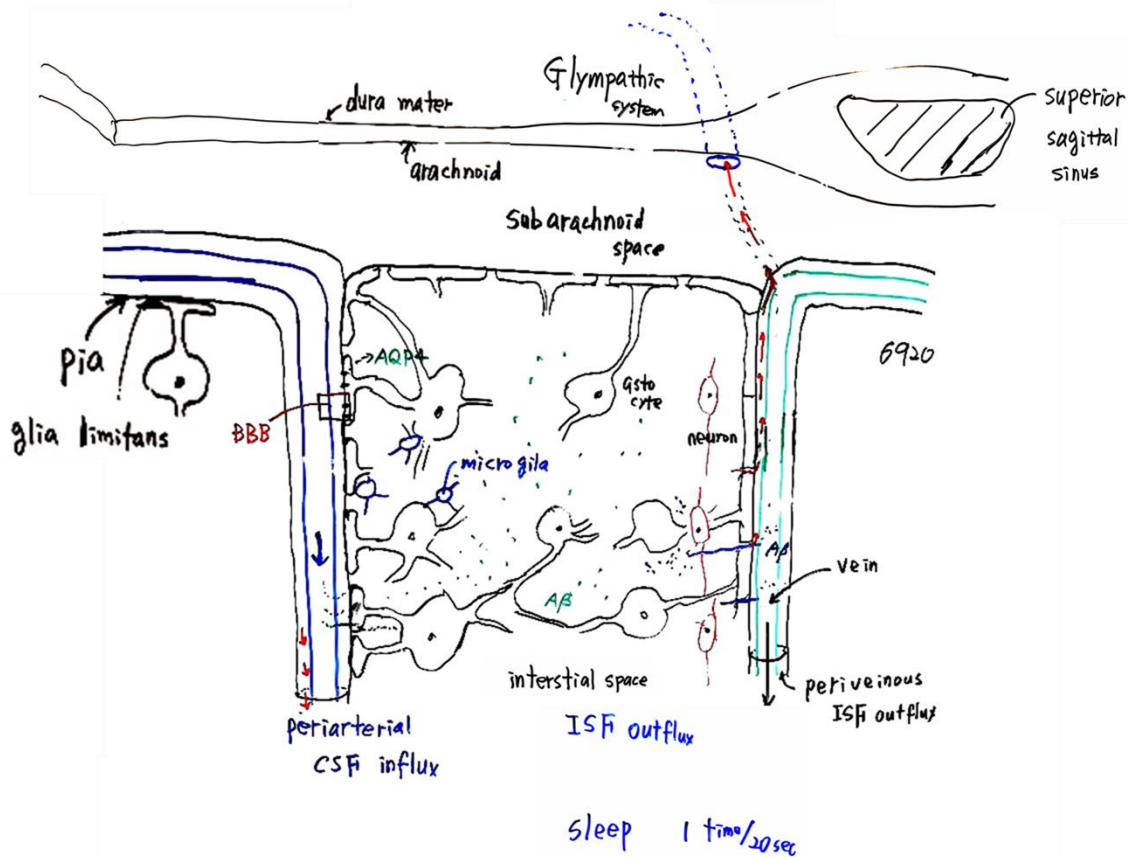
혈관을 통해 나온 노폐물들이 발 세포 사이를 지나 interstitial space에 쌓인다. Aβ도 포함되어 있다.

혈관 주위에 perivascular space가 있다.

perivascular space는 혈관과 성상 세포의 세포막으로 만들어 졌다. Perivascular space에도 흐름이 생긴다.

동맥 주위에 생기는 흐름을 peri-arterial CSF influx라고 하고, 정맥 주위에 생기는 흐름은 peri-venous ISF efflux라고 한다. 이 Glymphatic system이 Aβ42를 처리하는 수도관이 된다.

혈관과 성상 세포의 end feet이 만든 공간을 BBB(brain blood barrier)라고 한다.



그동안 학계에서는 브레인에는 림프 시스템이 없다고 생각했으나 혈관과 성상 세포의 end feet 사이 공간을 통해 노폐물을 처리한다는 것을 알게 되었다. 그래서 glia와 lymphatic을 결합하여 glymphatic system이라고 한다. 수면 중에 우리 브레인이 20초에 한번씩 pulsation을 한다. 이 과정을 통해 Aβ를 씻어 낸다.

<뇌의식의 우주> 공동 저자 줄리오 토로니가 4년에 걸쳐 마우스 브레인 속의 6920개 스파인의 volume을 측정한 결과 3-4시간 수면 후 스파인 부피가 18% 줄어들었다고 발표했다.

인간의 경우를 유추하면 잠을 자고 나면 브레인 속 스파인의 부피가 20% 줄어든다.

씻겨 나가는 주요 물질 중 하나가 Aβ이다. 10년 전부터 밝혀진 내용이다.

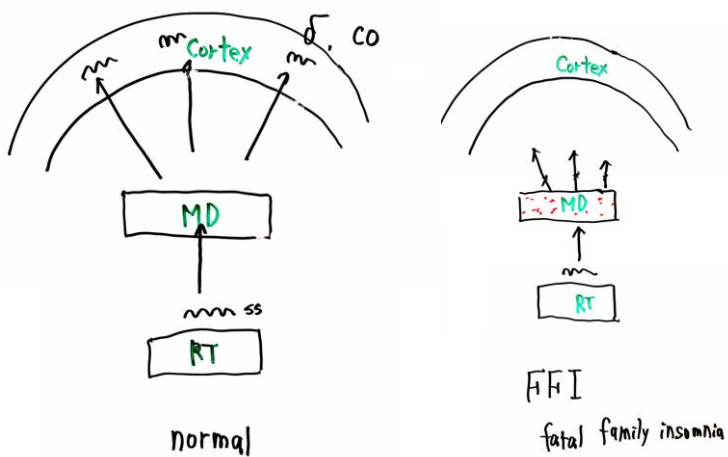
잠을 꼭 자야 한다.

앞의 그림을 보면 Aβ는 치매가 시작되기 전 20년 전부터 쌓인다.

40대부터는 잠을 규칙적으로 꼭 자야 한다. 스파인 크기도 20% 줄어들면서 동맥 정맥도 줄어든다.

그러면 perivascular space도 증가한다. 그 사이로 influx와 efflux가 증가하는 것이 확인되었다.

브레인의 면역세포를 microglia cell이라고 한다.



정상인의 브레인에서는 잠잘 때 RT에서 Sleep spindle이 생겨 MD를 거쳐 neocortex에 뿌려 준다. 대뇌 피질에 δ wave와 cortical oscillation이 생겨 피질 전체가 동기화 된다. 브레인은 깊은 잠을 자는 동안 자연이 준 고유한 종이 울린다. 그 울림과 glymphatic system과 연결 되어 있다. 20초에 1번씩 oscillation을 한다.

FFI의 경우에는 잠을 자지 못해 MD에 구멍이 나고 대뇌 피질에 SS가 전달되지 못해 죽게 된다.

대사 작용이 조율 되지 못해 일어나는 것이 치매이다.

대사는 크게 2가지 이다.

anabolic : α -sec \uparrow \rightarrow sAPP $_{\alpha}$ \uparrow
 neuroprotective
 neurotrophic
 synaptogenesis
 LTP \uparrow
 stimulating adult neurogenesis
 \Rightarrow brain volume \uparrow \rightarrow Autism

catabolic : β -sec \uparrow \Rightarrow neurotoxic \rightarrow A β_{42} \uparrow
 \rightarrow AD

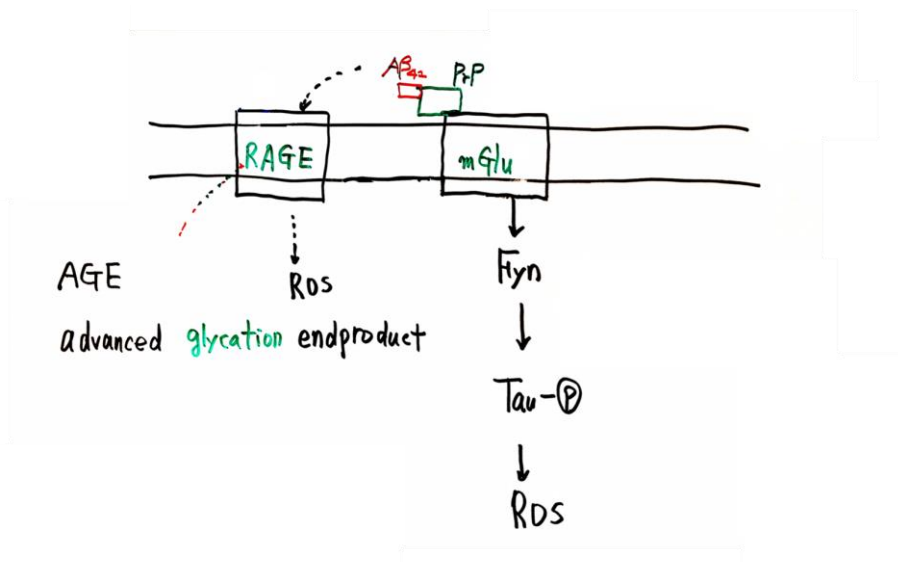
anabolic 과정에서는 α secretase가 많아 저서 sAPP α 가 많아지게 되면, neuroprotective, neurotrophic, synaptogenesis가 일어나고 LPT가 증가하여 adult neurogenesis를 자극한다. 그러면 브레인 volume이 증가하고 자폐증(autism)이 된다.

catabolic 과정에서는 β secretase가 증가하고 neurotoxic으로 가서 A β 42가 많아져 알츠하이머 병이 된다.

APP 유전자의 axon이 18개이다. Alternative splicing을 통해 APP 770, APP 751, APP 695 3종류의 APP가 만들어 진다.

$A\beta_{38}$ 10%
 $A\beta_{40}$ 80%
 $A\beta_{42}$ 10%
 $A\beta_{43}$ 1%
 ↳ all tissue

γ 가위가 어디를 자르느냐에 따라 A β 에는 A β 38, A β 40, A β 42, A β 43 4가지 동형 단백질이 있다. 각각 10%, 80%, 10%, 1% 의 비율로 있다. 특히 A β 40은 모든 세포에서 발견된다.

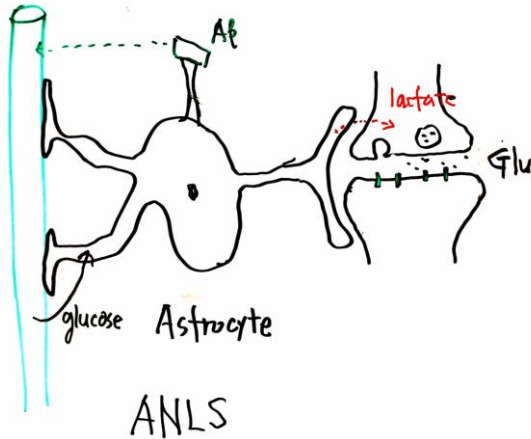


mGlu에 PrP(Prion protein)가 붙고 여기에 A β 가 붙으면 Fyn이 활성화되고 TAU가 과 인산화되어 ROS를 유발한다.

RAGE(receptor for advanced glycation endproducts)는 최종 산화물 수용체이다. 인체에 이 수용체가 많다. AGE는 아무런 효소 작용 없이 당에 노출된 결과 당화된 단백질 또는 지질이다. 통닭의 노란색 껍질이

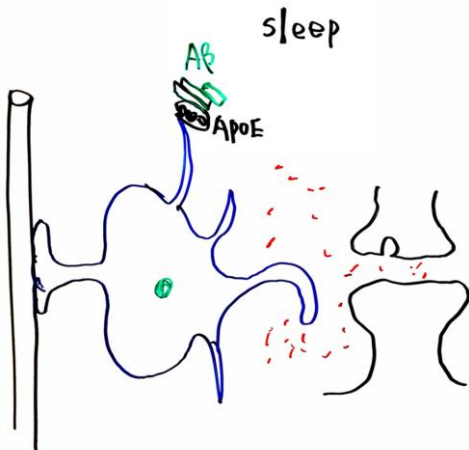
대표적이다. 혈 중에 글루코스가 많으면 엉겨 붙기 쉽다. RAGE에 A β 가 붙으면 ROS가 나온다.
 ROS가 나오면 미토콘드리아에 문제를 일으킨다. 모든 것이 대사와 관련이 있다.
 치매는 대사 작용의 일환으로 브레인의 당뇨병으로 본다. 입.출력 문제이고 리듬을 조절 못해서 생긴다.

A β 가 젊었을 때부터 많이 생긴다면 반드시 필요가 있었을 것이다. 지금은 A β 가 활성 산소에 대항하는 여러 메커니즘 중 하나로 진화되어 왔을 것으로 추정하고 있다.



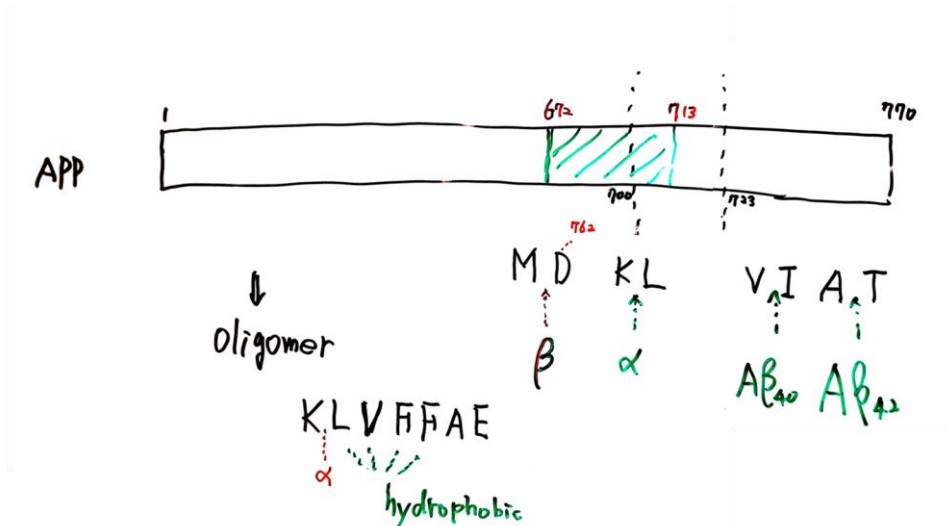
성상 세포의 발이 시냅스를 보호하고 있다. 성상 세포가 모세 혈관으로부터 glucose를 받아서 lactate로 바꾸어 시냅스에 제공하면 시냅스 전 막은 글루타메이트를 분비한다.

잠자는 동안 성상 세포가 Glymphatic system을 통해 A β 를 처리해 준다. 이것을 ANLS(astrocyte neuron lactate shuttle)이라고 한다.



잠을 잘 못 자면 성상 세포가 시냅스에서 축삭을 철수해 버린다. 시냅스의 보호 막이 없어진다. 그러면 글루타메이트가 회수 되지 못하고 옆으로 빠져 나간다. 잠의 리듬이 깨어지면 oligomer A β 가 처리되지 못하고 쌓이게 된다. 40대부터는 잠에 대한 개념을 달리해야 한다.

다른 것은 양보해도 잠은 양보하면 안된다.



Aβ는 아미노산 672번부터 713번까지이다.

β 가위는 M(671)과 D(672) 사이를 자른다.

α 가위는 K(687)과 L(688) 사이를 자른다.

γ 가위는 2 곳을 자를 수 있다. A(713)과 T(714) 사이를 자르면 Aβ42가 나오고, V(711)과 I(713) 사이를 자르면 Aβ40이 나온다. Aβ40 은 문제가 없는데, Aβ42는 알츠하이머 병을 일으킨다.

KLVFFAE

LVFF는 소수성 아미노산이다. 물을 싫어하므로 물을 피해 한 곳으로 모인다. 그래서 소수성 아미노산들이 모여서 엉겨 붙게 된다. 아밀로이드 베타의 코어를 형성하는 것이 KLVFFAE 7개 아미노산 서열이다.

거시 세계는 미시 세계의 결과이다. 미시 세계의 결과로 늙고, 병들고, 죽는다.

아미노산 몇 개의 순서와 배열로 인해 우리의 운명이 바뀐다.

사람은 그 사람이 먹는 음식물이다.

당신이 먹는 음식이 당신의 몸을 만들고, 브레인을 만들고, 그것으로 당신의 운명이 결정된다.

사물의 배열에 의해 공간이 생기고, 사건의 배열에 의해 시간이 생겼다.

우주가 생성 된 후 공간과 시간이 우주 속에서 만들어 졌다.

우리는 공간과 시간 상의 변하지 않는 관계를 기억한다.

생물학은 아미노산의 순서와 배열이다.

수고하셨습니다.