시냅스 가소성 (Synaptic Plasticity): Long-Term Depression의 분자세포생리학적 모델에 대해



Review

김종현 과학기술연합대학원대학교/ 한국과학기술연구원 신경과학센터 Tel) (02)-958-6953 Email) ckimya@kist.re.kr

I. 서론

브레인(brain) 내의 신경세포와 신경세포간의 전 기화학적 신호전달의 효율성은 신경세포에 전달되 는 자극의 형태와 조건에 따라 변할 수 있다. 현재의 학습과 기억현상의 주요한 분자세포 생물학적인 실 험 모델은 시냅스 가소성이라는, 신경세포간의 신호 전달의 효율성 변화와 이의 안정적 유지성 등의 성 질을 바탕으로 합니다. 본 리뷰에서는 시냅스 가소 성 모델 중, 해마와 소뇌의 주요 시냅스에서 일어나 는 장기저하(long-term depression, LTD) 현상을 분 자세포생물학측면에서 후시냅스(postsynapse) 세포 막 상의 글루타메이트 수용체(glutamate receptors, GluRs) 기능 조절로써 설명하는 연구 흐름을 간략히 소개하고자 합니다. 따라서 이 리뷰에서는 시냅스 장기강화(long-term potentiation, LTP)나 다른 관점 의 많은 시냅스 가소성 모델-예를 들면, 시냅스 구 조-들에 대해 다루지 않습니다.

II. 본론

포유동물의 브레인은 많은 수의 신경세포와 아교 세포로 이루어져있다. 브레인은 포유동물의 주변환 경의 변화에 대한 인식과 이에 대한 대응 반응의 결 정, 이를 실행에 옮기도록 하는 판단과 옮기는 행동 등을 관장하는 중추신경계의 핵심이다. 여러 다른 장기조직이나 기관과 같이 많은 수의 세포가 모여 서 서로 연결되어 있는 동물 내의 기관이지만, 브레 인은 위의 기능 외에, 특히 사람에게는, 사유와 창 조 등의 고등 정신작용이 일어나는 특별한 곳이다. 현재의 신경과학은 다양한 과학적 기술을 동원하여 이러한 브레인의 작동원리를 밝히고자 하는 연구가 매우 활발하다.

1. 시냅스(Synapse)

브레인에서는 신경세포와 신경세포간의 신호전 달과 신경세포와 아교세포간의 끊임없는 상호작용 이 일어난다. 시냅스는 전기화학적 신호전달을 주 고 받는 두 신경세포의 세포막들이 공간적으로 가 깝게 위치한 지역이다. 신경세포는 실시간으로 외 부나 다른 신경세포에서 오는 신호를 받으면서 동 시에 전체 입력신호의 합산된 양을 계산하고, 전기 적으로 변환된 전체 신호 량이 세포를 충분히 활성 (depolarization)할 수 있으면, 이에 대한 자신만의 신호를 발화한다(action potential or spike generation). 발화된 신호는 축색돌기(axon)를 따라 시냅스에 도착하며, 그 곳에서 신경신호전달물질 (neurotransmitter)을 분비한다. 흥분성(excitatory) 시냅스에서는, 신경신호전달물질이 분비되는 맞은 편에 다른 신경세포의 돌기 같은 막(spine)이 대비되 어 가까이 있다. 이 지역의 막(postsynaptic density) 에는 신호전달물질의 수용체(glutamate receptors, GluRs)가 많이 모여 있고, 신경신호전달물질을 받는 수용체(AMPA-type receptor, AMPAR)는 열려서 세 포 밖의 양이온(주로 Na⁺)의 세포 내 반입을 가능케 한다. 내부로 들어오는 전체 이온의 전하 량이 0 보 다 큰 흥분성 시냅스의 경우는 받는 세포를 활성화 시키고, 0 보다 작은 억제성(inhibitory) 시냅스의 경 우, 주로 세포의 활성을 억제시키는 방향으로 세포 막의 전위가 변한다(hyperpolarization). 활성화된 전위차가 발화를 일으키면, 이는 다시 다음 단계의 신경세포로 전달되는 과정을 반복하게 된다. 즉 한 신경세포의 발화는 그 이전 단계에 들어왔던 모든 외부 환경변화를 나타내는 정보가 해당 신경세포에 서 성공적으로 처리되어서 또 다른 정보처리 단계 로 넘어갈 수 있게 됨을 뜻하고, 만약에 발화가 일 어나지 않는다면, 해당 신경세포에서 그 이전의 모 든 정보 신호가 더 이상 처리되지 않고 잃어버리게 됨을 의미하게 됩니다. 외부 신호정보의 정확한 처



리와 이에 상응하는 정보 출력(예를 들면, 의사 결정, 행동, 추리 등) 을 만들어 내는 브레인의 대부분의 기능이 여러 신경세포간의 신호 전달을 통해서만 이루어집니다. 따라서 시냅스에서의 신경세포간의 정상적인 신호전달과정은 브레인이 일상적 기능을 수행하는 기본조 건이 됩니다.

1.1 시냅스 신호전달의 과정

포유동물의 흥분성 시냅스는 전기신호를 보내는 신경세포의 전시 냅스 말단(presynaptic terminal)과 그 신호를 받는 신경세포의 조밀 한 후시냅스 세포막 지역(postsynaptic density)과 그 사이의 공간으 로 이루어집니다. 전시냅스 말단에서는 전기신호가 일련의 신호전 달과정을 거쳐서 신호전달물질인 글루타메이트를 분비하게 되고, 후시냅스 세포막지역에는 신호전달물질을 받는 수용체(GluRs)가 있 습니다. 시냅스에서 신호전달과정을 간략하게 살펴보면, 신호를 보 내는 신경세포의 체세포(soma, cell body) 부근(axon hillock)에서 발화된 신호(action potential, spike)가 축색돌기를 따라 전시냅스 말단에 이르고, 그 곳에서 활성화된 막 전위가 막 전위 의존성 칼슘 채널(voltage-dependent calcium channel, VDCC)을 열게 합니다. 세포 밖의 칼슘이 전기화학적 농도차이에 의해 말단 내로 들어오면, 증가된 말단 내 칼슘이 신호전달물질을 함유한 소포체(vesicles)들이 말단 세포막과 융합하도록 여러 세포 내 분자들이 관여하는 과정을 유도하여 최종적으로 소포체내의 글루타메이트가 분비되게 합니다. 분비된 글루타메이트 중의 일부는 희석되어 사라지나, 일부는 후시 냅스 막의 수용체에 붙어서 수용체의 구조변화를 유도하여 수용체 가 열리게 합니다. 흥분성 시냅스경우, 열린 수용체를 통해 들어온 이온들의 전체 전하 량이 대체로 양전기를 띠므로, 시냅스 주변을 포 함한 세포 내의 전위가 양의 방향으로 활성화됩니다. 이 각각의 한 개의 소포체에서 분비된 신호전달 물질에 대하여 변화하는 후시냅 스 전위랑(excitatory postsynaptic potential, EPS)의 크기가 바로 시 냅스 신호전달의 크기이고, 또한 시냅스 신호전달의 효율성을 나타 내는 척도가 됩니다. 시냅스 가소성은 바로 이 신호전달 효율성이 두 신경세포의 상대적 활성 정도와 여러 자극 조건으로 인해 가변적으 로 변할 수 있다는 사실을 뜻하며, 또한 조건에 따라 가변성이 안정 화될 수 있음을 포함합니다.

2. 학습과 기억(Learning & Memory) vs. 시냅스 가소성

브레인의 많은 기능 중에서, 본 리뷰에서는 학습과 기억 현상을 설명하고자 하는 한 모델인 장기저하(LTD) 모델에서 시냅스의 역할 에 대해서 논하고자 합니다. 또한 논의를 해마(hippocampus)와 소 뇌(cerebellum)의 몇몇 특정 시냅스에서 일어나는 신호전달 연구로 국한하고자 합니다. 현대 신경과학의 발전사에서 학습과 기억의 기 작에 대한 연구는 대략 세 개의 큰 흐름이 크게 이바지했다고 볼 수 있습니다. 이 흐름들의 중심에 있는 첫 번째 공헌은 '헤브의 규칙' (Hebb's rule)입니다¹². 이 가정은 서로 신호를 주고 받는 신경세포가 함께 발화되면, 그 시냅스 더 강화된다('Fire together, Wire together')는 것입니다. 이 가정이 발전되어 현재의 기억과 학습의 유 도와 저장이 시냅스의 신경신호전달의 효율성과 그 효율의 안정성 의 문제로 볼 수 있다는 가정의 토대가 됩니다. 실제적 실험으로서의 한 흐름은 Aplysia라는 무척추 군소동물을 이용한 Eric Kandel박사 의 연구결과입니다³, Kandel박사는 군소의 외부자극에 대한 대응 행 위들-습관행동(habituation)과 증감행동(sensitization)-를 관장하는 신경회로와 그 회로 내의 신경세포간의 시냅스의 효율성의 변화, 그 리고 유도된 변화가 어떤 분자 세포생물학적 기작으로 일어나는지, 세포 내 특정 유전자가 어떻게 군소의 학습과 기억에 기여할 수 있는 지를 보여주었습니다(2000년 노벨 생리의학상 수상). 또 하나의 큰 흐름은 1973년에 Tim Bliss박사와 Lomo박사가 발견한 척추동물인 마취된 토끼의 해마에서 발견한 장기강화(LTP) 현상입니다*. 이것은 아주 짧은 시간 동안에 해마로 전해지는 빠른 주파수의 신경축색돌 기의 자극 이후에, 한 개의 똑 같은 크기의 자극에 대한 신경세포 시 냅스 전위변화가 크게 향상된 상태로 오랫동안 남아있는 현상으로 바로 헤브의 규칙에 맞는 발견이었습니다(그림 1A, B). 이 발견 이 후, 이 현상은 실험실에서 구현할 수 있는 학습과 기억의 세포생리학 적 모델로서 각광을 받게 되었습니다. 그 후, 이와는 반대로 신경세 포 시냅스 전위변화가 오히려 저하된 상태로 오랫동안 유지되는 '반 헤브' (anti-Hebb) 현상인 장기저하(LTD)이 현상이 브레인의 시각중 추연구에서 예견되고, Mark Bear박사가 이를 실험으로 발견하게 됩 니다⁵⁶(그림 1C). 현재까지 시냅스 장기강화와 장기저하는 학습과 기 억 그리고 망각 혹은 기억소멸의 세포생리학적 모델로서 가장 많이 인정받고 있습니다.

2.1 시냅스 가소성에서 전시냅스와 후시냅스의 역할

시냅스에서 신호전달에 영향을 미치는 요인들을 위치측면에서 보 면, 크게 신호전달물질인 글루타메이트의 분비가 일어나는 전시냅 스 말단과 글루타메이트의 수용체의 작용으로 신호전위차(EPSP)가 나타나는 후시냅스 세포막 지역으로 볼 수 있습니다. 시냅스 양쪽 지 역에서 일어나는 여러 과정들이 독립적인 변수로서 시냅스가소성에 영향을 미칠 수 있습니다. 먼저 전시냅스 말단을 살피면, 각각의 발 화신호당 신호전달물질인 글루타메이트가 매번 성공적으로 분비되 지 않습니다. 특히 CA1 시냅스에서는 이 확률이 0.5보다 작습니다.



그림 1. Hippocampal LTP and LTD. A. Anatomy of hippocampus. Ab, angular bundle; AD, dentate area; CA1, CA3, pyramidal fields CA1 and CA3; Fim, fimbria; hipp fiss, hippocampus fissure; mf, mossy fibres; pp, perforant path. B. Perforant path DG LTP induced from anesthetized rabbit hippocampus. Arrows indicate four conditioning trains (15Hz for 10sec) applied to *Exp* animals. Cont means control animals. Traces after conditioning were from 2.5 hr after the fourth conditioning train. A and B are from (4), C. CA1 LTD induced from rat hippocampal slice by using LFS. Adapted from (6).

따라서, 매 발화신호당 신경신호전달물질 분비 확률을 크거나 작은 값을 조절할 수 있고, 변화된 확률을 안정적으로 유지하는 기작이 있 다면, 이는 장기강화와 장기저하를 설명할 수 있는 한 방법이 됩니 다. 또한 후시냅스 세포막의 측면에서 보면, 신호전위차가 수용체의 작동으로 인해 생기는데, 이 수용체들의 기능을 조절할 수 있으면 또 한 장기강화와 장기저하를 설명할 수 있을 것입니다. 예를 들면, 글 루타메이트 수용체의 인산화 여부가 수용체의 열릴 확률이나 이온 통과 전도성에 영향을 미쳐서 신호전위차에 영향을 미칩니다. 또한 시냅스 내의 수용체의 수가 많고 적음에 따라 신호전위차의 직접적 인 증가 혹은 감소를 일으킬 수 있습니다. 따라서, 후시냅스 측면에 서도 수용체 기능을 조절할 수 있고 이 기능을 안정적으로 유지하는 기작이 있다면, 이는 장기강화와 장기저하를 설명하는 또 다른 방법 이 될 것입니다. 지난 20 여 년간 많은 연구자들이 이 같은 가능성을 시험해 왔으며, 최근의 한 주요 경향은 후시냅스에서의 수용체 기능 조절에 의한 시냅스 가소성 기작의 연구이며, 특히 시냅스 내의 수용 체수의 유지와 이의 변화를 일으키는 분자세포생물학적인 기작을 밝히는 연구를 많이 합니다. 이러한 후시냅스의 분자세포생물학적 기작 연구와 일관성을 이루면서, 더불어 전시냅스에서의 신호전달 물질 분비 확률을 조절하여서 시냅스 가소성을 설명하려는 기작 연 구도 계속 되고 있습니다.

3. 해마 CA1 LTD

해마는 학습과 기억이 일차적으로 일어나는 대표적인 브레인의 지역입니다. 해마의 CA1에 있는 신경세포의 시냅스는 주로 CA3에 있는 신경세포로부터 오는 신호정보를 받습니다(그림 1A). 이곳의 흥분성 시냅스에서 일어나는 장기강화와 장기저하 실험이 가장 광 범위하게 시냅스가소성의 분자세포생물학적 기작을 연구하는 모델 입니다. 해마 CA1 시냅스 가소성의 경우, 장기강화나 장기저하를 유 도하는 데는 똑 같이 NMDA-type GluR (NMDAR)의 열림과 이에 따 는 칼슘의 유입을 필요로 합니다. 시냅스 장기강화와 장기저하 현상 자체는 AMPAR를 통한 이온 전하량 흐름에 따른 전위차의 크기로 표현됩니다.

3.1 글루타메이트 수용체들(GluRs)

글루타메이트 수용체는 주로 글루타메이트-유사 약물에 대한 특 이적 결합여부로 분류하는 방법이 쓰입니다. AMPAR, NMDAR, metabotropic GluR (mGluR), kainate-type (KAR) 등 입니다. 일반적 인 신경 신호전달 시에 작용하는 주된 수용체가 AMPAR입니다. AMPAR는 글루타메이트가 붙으면 일상 상태의 세포 내 전위에서 열 려서 전체적으로 세포 밖의 주로 단가성 양이온이 들어올 수 있게 하 는 수용체입니다. NMDAR 채널은 열릴 경우 양가성 칼슘이온이 또 한 통과할 수 있는 채널이기에 세포 내 생화학적 신호전달 경로에 중 요한 역할을 합니다. NMDAR는 글루타메이트가 붙더라도, 일상 상 태에서 세포 밖의 마그네슘이온(Mg²⁺)에 의해 수용체 채널이 막혀있 습니다. 이 수용체가 열리기 위해서는 신호전달물질인 글루타메이 트가 분비되어서 수용체에 붙어있어야 할 뿐 아니라, 세포질 내의 전 위가 충분히 활성화 상태가 되어서 양이온인 마그네슘을 밀어낼 수 있을 때만 채널이 열리게 됩니다. 따라서, 이 NMDAR 채널은 두 가 지 다른 생리 조건이(글루타메이트 분비와 후시냅스 세포의 흥분) 동시에 일어나는 것을 인지하는 감지기 혹은 AND gate의 역할을 합 니다(co-incidence detector). mGluR은 글루타메이트가 붙은 후, Gprotein signaling을 일으키는 G-protein coupled 수용체입니다⁷. KAR 채널은 주로 전시냅스 말단에 존재하여, 글루타메이트 분비 조 절에 관여합니다.



그림 2, A, Structure of the AMPAR subunits and the tetrameric channel, B, AMPAR C-termini differ in their amino acid sequence, which determines their interacting partners, Modified from (18),

AMPAR 채널은 크게 4 종류의 subunit이 있고, 4개의 subunit이 합쳐서 한 개의 채널 수용체를 이룹니다(tetramer)(그림 2A). 각각의 subunit은 약 90여 개 아미노산으로 된 긴 세포질 내 꼬리(carboxylterminal, C-terminal)를 가진 subunit들(GluR1, 2L, 4)과 약 50여 개 의 아미노산으로 된 짧은 세포 내 꼬리를 가진 subunit들(GluR2, 3, 4c)이 있습니다. 성체 시냅스에는 대다수의 AMPAR가 GluR1과 2 혹 은 GluR2와 3로만 이루어집니다. 다른 subunit과 달리 GluR2 subunit의 경우 거의 100%의 확률로 아미노산 위치607에서 글루타 민(O607)가 arginine (R607)로 교정되는데(RNA editing), 이 O-R 교 정에 의해 글루타메이트 수용체의 칼슘이온의 통과가 막히며, 채널 전도성이 떨어지고, 세포 내 양 전압 하에서 채널을 통한 전류 정류 성(rectification)이 일어납니다⁸. 이러한 성질은 GluR2가 없는 수용체 에서도 똑 같이 나타납니다^{9,10}. 또한 Q-R 교정은 GluR2/3가 세포질 내에서 만들어진 후, 세포질 내 망상구조(ER)에서 더 오랫동안 머물 게 하는 역할도 합니다". 이것뿐 만 아니라, GluR2의 세포질 내 꼬리 부분은 다른 단백질과 접촉할 수 있는 부분을 포함하기 때문에 글루 타메이트 수용체의 세포내의 이동에 관여하고 이를 조절할 수 있는 기능을 제공합니다. 그림 2B에서 보듯이, 특히 GluR1과 GluR2의 Cterminal지역에서 여러 기능을 갖는 아미노산과 배열이 지금까지 밝 혀진 것을 보여줍니다. 시냅스 장기강화의 경우 GluR1 C-terminal의 기능이 많이 연관되어 있고, 장기저하의 경우 GluR2 C-terminal이 주로 연구되어 왔습니다.

3.2 해마 CA1 시냅스 장기저하 기작의 분자생화학적 연구 모델

어린 생쥐 해마 신경조직절편 CA1지역의 시냅스에서 장기저하를 일으키는 방법은 주로 느린 주파수의 자극(low frequency stimulation, LFS, 1Hz, 900Hz)을 사용합니다. 어른 생쥐 절편의 경 우 한 쌍의 자극(paired-low frequency stimulation: 1Hz, 900Hz)을 이용한 방법이 사용됩니다. 이 두 방법 모두 장기저하 유도에 NMDAR 활성과 이를 통해 시냅스 내부로 들어오는 세포 밖 칼슘의 유입에 의존합니다. 그렇다면, 어떻게 하여 NMDAR 통해 시냅스 내 로 들어온 칼슘이온 이라는 같은 신호 매개체를 사용하여 서로 다른 방향으로-즉 장기강화와 장기저하라는-시냅스 신호전달 효율에 변 화가 일어나는 일이 생길 수 있을까요? 여기에 대한 한가지 해결법 으로 Lisman박사가 1989년에 제안한 생화학적 경로 이론이 있습니 다^{12,13}(그림 3), 학습과 기억현상을 분자생화학적 수준에서 설명하려 고 하는 종합적인 첫 모델로서, 지금까지도 각각의 생화학 신호경로 의 타당성이 여러 방법들을 동원하여 세밀하게 검증되어 온 모델입 니다. 이 이론의 요점은 장기강화나 장기저하를 일으키는 자극의 종 류에 따라 NMDAR를 통해 들어오는 칼슘의 양이 다르고, 이에 따라 인산화 효소(protein kinase, 특히 CaMKII)와 탈인산화 효소들 (phosphatase, 특히 PP1과 II)들의 상대적 활성에 차이가 있어서, 궁 극적으로 CaMKII의 활성이 강하면 장기강화가 일어나고, 탈인산화 효소가 더 강하면 장기저하가 일어난다고 봅니다. 현재에도 LTD를 설명하는 분자생화학적 경로는 위의 모델(그림 3A)로 설명합니다. NMDAR 채널을 통해 세포 밖 칼슘이 들어오고, 칼슘/칼모듈린 (Ca²⁺/calmodulin) 복합체에 의해 칼슘 의존성 탈인산화효소가 활성 화 됩니다. 탈인산화효소가 글루타메이트 수용체에 직접 영향을 미 쳐서 수용체의 기능저하를 가져옴으로써 장기저하를 일으킵니다. CaMKII의 인산화 사이트인 GluR1 Ser831이 인산화가 되면 GluR1 이온채널의 전도성이 증가합니다. 또한 GluR1의 PKA 인산화 사이 트인 Ser845가 인산화되면 이온채널이 열리는 성질이 증가합니다. 이런 GluR1의 인산화에 따른 효과가 장기강화에 일정 부분 기여합 니다(그림 2B, 3B). 장기저하가 일어나기 위해서는 탈인산화효소의 작용이 필요하며, 실제로 Ser845 사이트의 탈인산화가 장기저하에 일정부분 기여한다고 봅니다. 그러나 위의 알려진 GluR1의 인산화/ 탈인산화 효과가 장기강화와 장기저하를 다 설명해 주지 않으므로, 지금도 GluRs 외의 인산화/탈인산화 효소의 타깃을 찾아내는 연구 가 진행되고 있습니다¹⁴. 또한 반면에 장기저하동안 GluR2 Ser880 사 이트의 인산화는 증가합니다. 따라서 인산화와 탈인산화의 상대적 활성이 모두 장기강화와 장기저하에 기여할 수 있음을 보여줍니다. 학습과 기억현상의 첫 번째 분자생화학적 모델로서, 위의 모델의



그림 3. A. Biochemical mechanism for bidirectional control of synaptic weight by Hebb and anti-Hebb processes. Adapted from (12). B. Phosphorylation and Dephosphorylation of GlyR1 Ser831 and Ser845 modulate AMPAR function during LTP and LTD, Modified from (14).

개연성이 많은 실험을 통해서 검증되었습니다. 또 그런 연구 중에 이 모델로서는 설명이 다 되지 않는 새로운 사실들이 밝혀지면서, 관련 연구의 새로운 방향-예를 들면 세포생물학적 측면의 연구-을 제시해 주는 역할을 이 모델이 해 주었습니다. 또 다른 측면에서의 이 모델 의 과학적 연구에 대한 기여는, 장기강화와 장기저하를 분자생화학 수준으로 설명하려는 위의 시도에서 밝혀진 바, 특정 생물현상을 설 명하고자 하는 생화학적 경로와 이 경로에서의 주요 분자들의 역할 에 대한 정의 및 기여에 대한 철학적 논쟁을 불러 일으킨 점도 주요 공헌이라고 봅니다^{15,16}.

3.3 해마 CA1 시냅스 장기저하 기작의 분자세포생물학적 연구 모 델들

현재는 시냅스 장기저하 연구의 관심사가 세포생물학적 측면에서 주로 이루어지고 있습니다. 위의 수용체의 인산화를 조절하는 방법 외에, 수용체의 세포 내 이동(trafficking)를 조절하여, 궁극적으로 후 시냅스 세포막의 수용체의 수를 감소시키는 방법으로 장기저하를 설명하는 모델이 선호되고 있습니다^{17,18}(그림 5A).

3.3.1 글루타메이트 수용체와 상호 접촉하는 단백질들과 역할

글루타메이트 수용체가 세포 내에서 만들어진 후, 특정 시냅스의 후시냅스 세포막까지 이동하는 것은 다른 세포막 단백질과 마찬가 지로 단백질 이동에 관여하는 많은 다른 특정 단백질과의 상호접촉 이 필수적입니다 (그림 4A, B). 다른 단백질과 접촉하는 특정 아미노 산 배열 혹은 단위가 단백질 기능 조절에 중요한 부분이 될 것이고, 이 부분에서의 아미노산 인산화/탈인산화 과정이 단백질-단백질 상 호접촉의 특이성과 효율성에 영향을 줄 수 있습니다¹⁹. GluR2 subunit의 경우 그림 2A에 나타난 바와 같이 C-terminal 말단 부위에 아미노산 -SVKI 배열이 있습니다. 이 짧은 아미노산 배열에서 인산 화 과정과 타 단백질의 PDZ domain과의 접촉이 일어납니다³⁰. S880 에 인산화 효소(PKC/PK?)가 작용하며, PDZ domain을 가진 두 개의 다른 단백질이 접촉할 수 있습니다. Protein C kinase interacting protein 1 (PICK1)과 glutamate receptor interacting protein 1 (GRIP1), AMPAR binding protein (ABP/GRIP2)이 바로 GluR2와 GluR3의 세포질 내 말단 아미노산의 -SVKI PDZ ligand를 붙일 수 있는 type II PDZ (PSD-95/Discs Large/Zona Occludens-1) domain 함유 단백질들입니다²¹⁻²⁴(그림 4B).

PICK1은 두 개가 BAR domain을 통해 서로 붙어서 구부러진 모양 을 만들 수 있고^{25,26}(그림 4C), 활성화된 PKC를 AMPAR 수용체로 같 이 가져가고^{25,27}, PICK1를 시냅스로 옮긴 후 AMPAR의 세포 내 이동 에 관여하는 동안 PDZ domain과 지방과의 반응이 필요합니다^{38,29}. 이들 단백질이 GluR2와 GluR3의 같은 PDZ ligand에 붙을 수 있는 데, S880의 인산화(PKC) 여부가 이들이 차별적으로 붙도록 해 줍니 다. 즉 S880에 인산이 없을 경우 PICK1 혹은 GRIP1/2가 GluR2/3 PDZ ligand에 붙을 수 있으나, S880에 인산화가 일어났을 경우에는 PICK1만 선택적으로 GluR2/3 PDZ ligand에 붙을 수 있어서, 인산화 가 단백질-단백질 상호접촉에서 특이성을 부여할 수 있는 예를 보여 줍니다^{27,30,31}. 단 ABP(GRIP2)가 붙으면 S880의 인산화를 방해하기도 합니다³². 또한 Y876의 인산화(Src tyrosine kinase)도 S880의 인산화 여부와 같은 효과를 보입니다³³.

해마 CA1 시냅스에서 일어나는 NMDAR 의존성 시냅스 장기저하 모델의 경우, 후시냅스 세포막에 있는 GluR2를 갖는 수용체의 경우 일상적인 정상상태에서 GRIP/ABP와 결합하여 안정되게 막 상에 존 재합니다^{24,34}(그림 5B). 시냅스 장기저하를 유도하는 자극에 의해 NMDAR 채널이 열리고, 들어온 세포 내 칼슘이 인산화효소 PKCα를





그림 4. A, AMPAR trafficking, From (18), B, A schematic diagram of the organization of PDZ proteins at a mammalian excitatory synapse, From (21), C, Structure of PICK1 showing interactions relevant to AMPAR trafficking, Adapted from (26),

활성 시킵니다. 활성화된 PKCα가 PICK1과 결합하고, 이 복합체가 시냅스로 이동하여 막 상의 GluR2의 S880를 인산화시킵니다³⁵. S880 에 인산기를 갖는 GluR2는, 접촉하던 GRIP/ABP와 분리되고, PICK1 과 접촉하게 됩니다. PICK1과 접촉하는 GluR2를 포함한 수용체는 시냅스 밖으로 이동하고, 그 곳에서 수용체를 세포질 내로 함입하는 endocytosis작용이 일어납니다. 위와 흡사한 모델이 mossy fiber-CA3 시냅스의 KAR 조절에 작용한다고 봅니다³⁵. PICK1이 칼슘이온 센서로서 작용한다는 연구도 있고³⁶, PICK1이 세포질 내로 들어온 소 포체(vesicle) 막의 수용체와 접촉하여 세포질 내에서 수용체의 위 치를 안정화 시키는데 기여한다고 봅니다^{26,37,38}. 현재 GluR2의 S880 인산화가 소포체 함입을 촉진시키고, PICK1은 단지 세포질 내로 들 어온 인산화된 GluR2 포함한 수용체를 위치 고정시키는 역할을 하 는지 명확하지 않습니다(그림 5B, C). 또한, PICK1이 인산화된 GluR2와 분리되어서, 분리된 수용체가 소포체와 세포막 융합 (exocytosis)을 통해 다시 시냅스 밖의 세포막으로 삽입되어 새로운 수용체를 시냅스에 공급하는 데 기여할 수 있거나, PICK1이 직접 수 용체를 이끌어서 소포체 융합과정에 이르게 할 수도 있습니다. PICK1과 GluR2의 접촉을 막았을 때, 부분적으로 장기저하가 억제 되고^{37,38}, GluR2나 GluR3를 없앤 생쥐에서 여전히 시냅스 장기저하

가 발현되는 사실은³⁹, NMDAR 의존성 장기저하 유도와 유지 기작 에 PICK1이 관여하지 않는 또 다른 경로가 있을 수 있다는 것을 암 시합니다. 참고로, 또 다른 NMDAR 의존성 장기저하 모델의 경우, GRIP/ABP와 GluR2/3의 상호접촉이 일상 상태의 시냅스 신호전달 에 관여하고 동시에 장기저하 유도에도 중요하다고 해석하기도 합 니다^{40,41}. 세포질 내의 AMPAR의 안정화에 GRIP/ABP가 작용한다는 연구 결과도 있으며⁴², 글루타메이트 자극에 의해서 GRIP1이 유비퀴 틴 경로(ubiquitin-proteasome)를 통해서 분해되면서 세포막의 GluR2 발현을 감소시킬 수 있다는 생화학적 실험도 있습니다⁴³. 위 결과들은 모두 PICK1과 GRIP 단백질들이 GluR2의 세포막 발현과 연관 있음을 보여주는 것들입니다. 하지만 GluR2와 GluR3가 제거 된 생쥐에서 또한 해마 CA1에서 일상적인 시냅스 신호전달이 일어 나는 것을 볼 때, GluR2, GluR3와 무관한 다른 기작이 일상적 시냅 스 GluR 이동 주기에도 존재할 것이라는 것을 시사합니다44. 전시 냅스에도 존재하는 PICK1은 전시냅스의 mGluR7 C-terminal 부분 과 반응할뿐더러, PKC에 의한 인산화에도 관여하여서 궁극적으로 전시냅스 상의 칼슘채널의 기능을 억제시켜서 신경신호전달물질의 분비에도 영향을 줍니다^{7,47,48}.

또 다른 GluR2와 접촉하여 GluR2의 기능을 변화시킬 수 있는 단



그림 5. A, AMPAR trafficking during LTD. Adapted from (18), B, Role of PICK1 in AMPAR trafficking, C, PICK1 molecular interactions during regulated AMPAR endocytosis, B and C from (26),

백질은 NSF와 AP2입니다. NSF (N-ethylmaleimidyl-sensitive factor) 는 원래 소포체가 세포막과 융합할 때 필요한 ATPase입니다. NSF는 α-와 β-SNAP과 더불어 GluR2와 복합체를 만듭니다. AP2는 함입될 단백질의 clathrin 의존성 세포막 함입과정에서, 단백질에 달라붙어 서 이의 함입에 꼭 필요한 단백질입니다. AP2 또한 NSF가 붙는 지역 과 겹치는 부분에서 GluR2와 접촉할 수 있습니다 (그림 2B). 시냅스 에서 일상의 AMPAR들을 유지하는데 GluR2와 NSF의 상호접촉이 필 요하며⁴⁹⁻⁵⁴, 이 기작이 또한 NMDAR 의존성 시냅스 장기저하에 관여 할 것이라고 봅니다^{50,51}. AP2는 일상적인 시냅스 신호전달에는 영향 이 없고, NMDAR 의존성 장기저하가 일어날 때, clathrin 의존성 세 포막 함입 시에 기능한다고 봅니다^{17,49,50,55}. NSF와 접촉하지 않는 정 상 GluR3나 돌연변이 GluR2의 경우는 먼저 시냅스 밖의 세포막에만 나타나고, NSF와 접촉이 허용되는 돌연변이 GluR3나 정상 GluR2가 바로 시냅스에 나타나는 것으로 보아, GluR2가 시냅스에 나타나는 것에 NSF가 필수적이라는 연구도 있습니다⁵⁶.

세포질 내의 AMPAR 수용체를 시냅스 밖의 세포막에 옮기는데 관 여하는 단백질로는 Arc/Arg3.1와 TARPs 등이 있습니다. Arc/Arg3.1 (Activity-regulated cytoskeletal-associated protein, an immediateearly gene)은 신경세포의 활성에 비례해 세포 내 발현과 기능이 즉 시 증가하는 단백질로서 신경세포 네트워크의 항상성 유지 (homeostasis)에 필요한 시냅스 기능에 관여합니다. Arc/Arg3.1이 세포 내 소포체 함입에 관여하는 endophilin 2/3와 dynamin과 반응 하여, GluR2를 포함한 수용체의 시냅스내의 감소현상에 필요한 요 소이고, 또한 NMDAR 의존성 장기저하 유도와 유지 기작에도 사용 되는 단백질임이 최근에 보고되었습니다⁵⁷⁴⁹. 최근에 mGluR 의존성 장기저하 유도 시, Arc/Arg3.1 단백질이 빠르게 전사되어 시냅스 AMPAR의 세포 내 함입과정에 필요하다고 밝혀졌습니다⁶¹⁻⁶³. 또한 Arc/Arg3.1이 구조단백질의 일종이고, 학습과 기억 그리고 시냅스 가소성의 시냅스 구조와 형태변형의 관계도 밀접하게 연관되어 있 으므로, Arc/Arg3.1의 정확한 역할이 앞으로 더 연구되어야 할 것입 니다⁶⁴.

TARPs는 AMPAR의 보조 subunit인데, 칼슘채널의 γ-subunit이기 도 합니다^{65,69}. TARPs 중 한 종류가 없는 생쥐는 해마 신경세포의 전 체 그리고 표면의 AMPAR가 양이 감소하게 합니다⁶⁹. 위의 TARP를 과발현시키면, AMPAR가 시냅스 내가 아닌 밖의 세포막에 축적됨을 보입니다^{69,79}. 따라서, AMPAR가 여기서도 먼저 TARPs에 의해서 시 냅스 밖 세포막으로 옮겨지고, 그 후 수용체는 막 상에서 좌우 이동 하여서(lateral diffusion) 시냅스 내로 옮겨지는 두 단계의 이동을 제 시합니다^{71,72}. TARPs의 이런 기능은 시냅스 장기강화 유도 시 시냅스 AMPAR 증가를 설명하는 한 모델이 됩니다^{73,74}. 또한 TARPs가 AMPAR 채널의 구조에 영향을 미쳐서 직접적으로 채널이 열리는 것 을 조절할 수 있다는 가능성도 연구되고 있습니다⁷³.

3.4 시냅스 장가저화와 학습/기억과의 관계

해마 CA1 시냅스 장기저하와 학습과 기억의 관계를 연구하기 위 해, 살아 움직이는 쥐에게 학습과 기억에 관한 행동실험과 동시에 CA1 시냅스 전기신호를 측정하는 실험들을 하였습니다. 먼저 한 실 험의 경우, CA1에서 먼저 장기강화를 일으키고 나서, 그 쥐를 새로 운 환경에 놓았을 때, 장기강화가 완전히 없어졌습니다^{75,76}. 더 나아 가 쥐가 새롭고 자극이 많은 환경에 있을 때, 장기저하가 훨씬 잘 유





그림 6. A, Neuronal circuit structure in the cerebellum, CC, cerebellar cortex; NN, cerebellar and vestibular nuclei; IO, inferior olive; PN, precerebellar nucleus; RN, red nucleus; MF, mossy fiber; CF, climbing fiber; PC, Purkinje cell; GR, granule cell; PF, parallel fiber; BC, basket cell; SC, stellate cell; GO, Golgi cell; open triangle, excitatory synapse; filled triangle, inhibitory synapse, Adapted from (113), B, LTD observed in PCs in cerebellar slices. Inset shows traces recorded before (control) and 10-50 min after conjunctive CF/GR stimulation. Adapted from (84), C, Schematic view of signaling cascades of cerebellar LTD, Dark gray area, the MAPK-PKC positive feedback loop; Light gray area, PF-CF coincidence detection mechanisms; PKG, cGMP-dependent protein kinase; PIP2, phosphatidylinositol bisphosphate. Adapted from (85).

도되었습니다[™]. 이 실험의 경우, 단순히 새로운 환경이 원인이 아니 라, 환경 속의 새로운 물체와 물체간의 상호 공간 배치 등이 장기저 하가 잘 유도된 원인이라고 밝혀졌습니다. 실제로 새로운 환경 자체 는 장기강화를 잘 유도시키고, 장기저하 생성을 방해합니다^{77,%}. 새롭 고 잘 만들어진 환경(enriched environment)에서 3-5주 정도 자란 쥐의 해마 절편에서는 장기강화와 장기저하가 모두 잘 유도되었습 니다[™]. 이러한 일련의 실험결과는 장기저하가 물체와 공간간의 관계 에 관여하는 정보처리에 관련됨을 제시합니다. 이 외에 스트레스와 걱정/근심의 경험 등이 성체에서 장기저하를 유도합니다⁸⁰⁻⁸³. 앞으로 도 해마의존성 학습과 기억에서 장기저하가 갖는 본래의 기능에 대 한 연구는 더욱 계속되어야 할 것입니다.

4. 소뇌

소뇌는 매우 정교한 운동이나 무조건반사 같은 척추동물의 운동 학습에 중요한 브레인 지역입니다. 소뇌의 주요 구성세포들을 살펴 보면, 첫째로, 억제성 Purkinje cells (PCs)은 소뇌에서 처리된 정보가 나가는 유일한 경로이고, vestibular와 깊은 소뇌 핵(deep cerebellar nuclei)에 도착하여 정교한 운동을 일으킵니다. PCs로 들어오는 정 보는 크게 두 갈래로 오는데, 가장 중요하고, 가장 먼저 brainstem과 척수에서 mossy fibres(MFs)를 통해 오는 정보입니다. MFs는 촉각과 운동신호를 중간의 과립세포(granule cells, GCs)를 거쳐서 PCs로 보 냅니다. GCs의 축색돌기는 parallel fibres (PFs)로 불리고, 위로 향햐 여 뻗은 뒤, 평형하게 나가면서 PCs의 수상돌기에 흥분성 시냅스를 만듭니다. 또 다른 PCs로 들어가는 신호는 inferior olive에서 나온 축 색돌기(climbing fibres, CFs)가 PC 세포체와 수상돌기를 감싸고 올 라가면서 많은 흥분성 시냅스를 만듭니다. 결과적으로, 한 PC는 10 만 개 이상의 다른 GCs의 PFs로부터 시냅스들을 만들지만, CF의 경 우 오직 한 개의 CF로부터의 신호만을 받는다는 것입니다^{84,85}(그림 6A).

4.1 PF-PC 시냅스 장기저하

소뇌의 경우, 소뇌가 운동성을 조절하기 위해 보내는 적응성 신호 조절능력을 시냅스 가소성으로 설명하는 이론의 토대를 Albus (1971) 와 Marr (1969)가 만들었습니다⁸⁶⁻⁸⁸. 이 이론들에 따르면, 하나 의 같은 PC에 시냅스를 만드는 한 개의 CF와 GC의 PF 시냅스들이 동시에 신호를 보내면 PF-PC 시냅스의 효율이 변화되고, 오래 유지 될 수 있다는 것입니다. 헤브의 규칙처럼 전/후시냅스 신경세포의 동시 활성이 시냅스 가소성 유도에 중요하지만, 헤브의 규칙과 다르 게 시냅스 강화가 아닌 약화로 나타난다는 점이 다릅니다(반헤브 학 습). 여기에서 CF는 지도적 신호를 보내는 역할을 하는데, 이것은 운 동을 한 후에 생기는 측정한 error 신호로써 결과적으로 시냅스를 효 율을 약화시킵니다. 이러한 Albus-Marr 모델을 지지하는 실험 결과 가 PFs와 CFs를 동시에 자극시킬 때 PF-PC 시냅스에서 장기저하가 일어난다는 것을 바로 소뇌절편과 in vivo에서 보여준 실험들입니다 ^{39,90}(그림 6B). 또한 장기저하가 일어난 후에는 세포 외부에서 뿌려준 AMPA에 대한 반응 민감성이 낮아지고, 세포 막 상의 GluR2의 수가 감소했습니다^{31,91}. 또한 PF-PC 시냅스에서 장기강화도 일어납니다⁵⁵.

현재 알려진 PF-PC 시냅스 장기저하 유도 기작은, 해마 CA1 시냅 스 장기저하와 달리 NMDAR에 의존하지 않고, 후시냅스의 mGluR, AMPAR, 그리고 VDCC의 활성에 의존하며, 세포 내로 들어온 증가 된 칼슘, 나이트로옥사이드(NO), G-protein 신호경로에서 만들어진 DAG에 의해 활성화된 PKC 인산화 효소에 의존한다는 것입니다



그림 7, A, A model of NSF and GluR2 action in cerebellar LTD. Adapted from (98), B, Model of GluR2 trafficking in cerebellar stellate cells. Adapted from (100).

84,85,92(그림 6C), PKC에 의해 GluR2의 S880이 인산화되면서^{31,93}, 붙어 있던 GRIP 단백질이 떨어져 나가고, 이 후에 GluR2가 세포 내로 들 어오면서(clathrin-mediated 소포체 함입), 후시냅스 막 상의 AMPAR 수가 감소합니다⁹³⁻⁹⁶. 즉 장기저하가 일어난 것입니다. PICK1과 GluR2 PDZ ligand를 각각 제거한 생쥐와 그리고 GluR2 PDZ ligand 내의 PKC 인산화를 막은 유전자 변이 생쥐를 이용한 실험에서 장기 저하 가 이 세 유전자 조작 생쥐에서 각각 일어나지 않았습니다⁹⁴. 특 히 PICK1의 PDZ 위치에서 조작이나 지질(lipid)에 붙지 않게 BAR domain을 조작한 경우, 장기저하가 복원되지 않았습니다. 이것은 PICK1과 GluR2의 PDZ ligand를 통한 상호접촉과 GluR2의 PKC에 의한 인산화가 소뇌 Purkinje 세포 시냅스의 장기저하 발현에 매우 중요함을 보여줍니다. 또한 최근에 GRIP1과 2을 제거한 생쥐의 소 뇌의 초기 배양세포실험에서 장기저하가 일어나지 않았고, GRIP1의 발현에 의해 장기저하가 완전히 복원되었고, GRIP2에 의해서는 부 분적으로 복원되었습니다⁹⁷. 이 실험에서는 장기저하 유도에 GRIP 단백질들이 중요한 역할을 하고 있음을 보여줍니다. 따라서, 위의 결 과는 해마 CA1 장기저하에서, GRIP 단백질과 PICK1이 GluR2와 반 응하고, 이들이 인산화에 따라서 차등적으로 반응하면서, 장기저하 유도와 발현 모델에서의 주요 단백질들의 기능과 크게 다르지 않음 을 보여줍니다(그림 5C), 하지만 PC에서의 주요 단백질들의 발현이 CA1 신경세포와 크게 다르므로, 아직 밝혀지지 않은 많은 세세한 기 작에서 다른 점이 있으리라 예상됩니다. 염기 배열이 GluR2와 비슷 한 GluR3와 GluR4c (그림 2B)가 Purkinje세포에서 발현되지만, GluR2가 제거된 생쥐의 Purkinje 세포에서 장기저하가 없기 때문에, 이는 GluR3와 GluR4c가 Purkinje 세포 장기저하 유도에 중요하지 않음을 뜻합니다⁹³.

NSF는 GluR3와는 반응하지 않고 오직 GluR2와 만 반응하기 때문 에, NSF와의 상호 관련 연구는 Purkinje 세포 장기저하 에서 GluR2 와 GluR3의 차별적 기능의 가능성을 시험할 수 있습니다^{**}. GluR2 와 GluR3를 제거한 생쥐에서, NSF와의 접촉을 막은 후, 시냅스 내와 밖에 있는 AMPAR를 통한 전기신호를 측정한 실험의 결과는, GluR2와 NSF의 접촉이 AMPAR가 시냅스로 이동할 때만 중요하고, 시냅스 밖 의 세포에 발현되는 것에는 중요하지 않으며, 또한 장 기저하 동안 시냅스에서 AMPAR를 제거하는 데에도 필요함을 보여주었습니다(그림 7A).

과립세포의 PF-성상세포(stellate cell) 시냅스는 GluR2를 포함하지 않는 수용체가 대부분 존재하다가, 빠른 시냅스 자극에 의해 장기저하가 유도됩니다^{99,100}.

PFs-stellate 시냅스 장기저하는 GluR2가 포함된 수용 체로 시냅스 내 GluR2가 없는 수용체를 대체하면서 생기는 데, 시냅 스 내의 GRIP과 GluR2를 포함하지 않는 수용체와의 접촉이 끝나면 서, PICK1이 먼저 GluR2를 포함하는 수용체를 세포질 내에서 시냅 스 밖의 세포막으로 발현시키고, 그 후 NSF가 이 수용체의 시냅스 내로의 이동에 필요합니다^{100,101}(그림 7B).

4.2 소뇌 학습 모델 및 기타 시냅스 연구

소뇌 PF-PC 시냅스 장기저하와 운동학습과의 관계는, 장기저하를 막았을 때, 소뇌의 운동학습이 못 일어나는지, 혹은 운동학습 시, PCs의 활성에 변화가 일어나는 지의 여부를 살펴보아서 알 수 있습 니다^{84,85}. 소뇌의 운동 학습 모델로서 주로 연구되는 것은 '눈 깜박 임'반응 실험(eveblink response)과 vestibule-ocular 반사실험이 있 습니다^{102,103}. 눈 깜박임 실험 모델은 PF-PC 시냅스 가소성을 연구할 수 있는 모델인즉, 조건부 자극(빛 혹은 소리)이 MF가 옮기는 신호 이고, 비조건적 자극(공기바람)은 CF로 전달되어, PF-PC 시냅스가 조건부 반응을 일으킨다고 봅니다¹⁰⁴. 하지만 PF-PC 장기저하가 운동 학습이나 눈 깜박임 조건학습에 효과가 없다는 실험 결과도 있어서, 이 모델이 실제로 PF-PC 장기저하와 운동학습의 상관성을 보여주는 것인지는 앞으로 계속 연구되어야 할 것입니다^{105,106}. 그 외에 또한 CF-PC 시냅스 장기저하가 조건학습에 관여하는지의 연구도 있고¹⁰⁷, MF-deep cerebellar nuclei 시냅스에 장기저하가 일어나서 조건학습 후 사멸(extinction)학습에 관여할 가능성을 제시하는 연구도 있습니 다108

III. 결론

시냅스 가소성은 시냅스 전기화학적 신호 전달의 효율성이 항상 고정되어 있지 않고, 외부에서 들어오는 자극과 관련 신경세포들의



과거와 현재의 활성에 영향을 받아 변할 수가 있고, 변화된 효율성의 유지 또한 조건에 따라 안정적 혹은 일시적일 수가 있음을 포함합니 다. 학습과 기억의 실험모델 중의 하나인 시냅스 장기저하 현상을 해 마 CA1의 흥분성 시냅스와 소뇌 PF-PC 시냅스 중심으로 살펴보았습 니다. 시냅스 장기저하의 분자세포생리학적 과정에 관여하는 주요 단백질, 특히 GluR2 subunit과 이와 반응하는 단백질들의 중요한 역 할을 살펴 보았습니다. 앞으로 이 분야에서 더 연구가 진행되어야 할 과제들 중 몇 개를 살펴본다면, 1) 학습/기억과 시냅스 장기저하의 관계를 더욱 직접적으로 연결하여 설명할 수 있는 연구가 더 필요합 니다. 또한 학습과 기억 외의 다른 브레인의 기능에서의 장기저하 역 할도 더 연구되어야 할 부분입니다; 2) 유전자 발현과 단백질 전사과 정이 장기저하에 시간에 따라서 어떻게 관여하는 지도 더 연구되어 야 할 것입니다; 3) 현재 설명된 여러 관여 분자들이 어떤 생화학적 신호들과 어떻게 상호작용하여 위의 세포생리학적 현상들을 유발하 는 지의 연구가 매우 중요한 과제가 아닐까 생각됩니다. 예를 들어 NMDAR 활성 이 후, Rap1, p38 MAPK 신호가 해마 CA1 시냅스 장 기저하의 주요 생화학적 신호경로로 제안되고 있으나, 이들과 각각 의 잠재적 타깃 분자 혹은 접촉하는 분자들이 무엇인지, 어떻게 일어 나는 지 등이 전혀 알려져 있지 않습니다¹⁰⁹⁻¹¹²(그림 3A, 5A); 4) 장기 강화 이 후에 일어나는 시냅스 약화현상인 depotentiation과 장기저 하의 관계가, 분자세포학적 기작의 차별화 뿐만 아니고 실제 관여되 는 브레인의 기능을 찾아서 비교하는 연구가 필요할 것으로 보입니 다; 5) AMPAR 중에서 GluR2가 없는 수용체의 신경세포 내와 시냅스 안과 밖의 세포막 사이의 이동 과정의 연구와 이미 알려진 NMDAR 의존적인 혹은 무관한 장기강화/장기저하와의 관련성에 대한 연구 가 더 체계적으로 이루어져야 한다고 봅니다.

참고문헌

- 1. Hebb, D.O. (1949) Organization of Behavior (John Wiley & Sons, New York).
- 2. Stent, G.S. (1973) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70, 997-1001.
- 3. Bailey, C.H. and Kandel, E.R. (2008) Prog. Brain Res. 169, 179-198.
- 4. Bliss, T.V. and Lomo, T. (1973) J. Physiol. 232, 331-356.
- 5. Bienenstock, E.L. et al. (1982) J. Neurosci. 2, 32-48.
- Dudek, S.M. and Bear, M.F. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 4363-4367.
- 7. Dev. K.K. et al. (2001) Trends Pharmacol. Sci. 22, 355-361.
- Cull-Candy, S., Kelly, L., Farrant, M. (2006) Current Opinion in Neurobiol. 16, 288-297.
- 9. Konig et al. (2001) Jpn. J. Pharmacol. 86, 1-17.
- 10. Greger, I.H. et al. (2002) Neuron 34, 759-772.

- 11. Liu, S.J. and Zukin, R.S. (2007) Trends Neurosci. 30, 126-134.
- 12. Lisman, J. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 9574-9578.
- 13. Lisman, J. (2003) Philos. Trans. R. Soc. Lond. B 358, 695-705.
- 14. Song, I. and Huganir, R.L. (2002) Trends Neurosci. 25, 578-588.
- 15. Lisman et al., (2003) Nat. Rev. Neurosci. 4, 926-929.
- 16. Sanes, J.R. and Lichtman, J.W. (1999) Nat. Neurosci. 2, 597-604.
- 17. Carroll, R.C., et al. (2001) Nat. Rev. Neurosci. 2, 315-324.
- Shepherd, J.D. and Huganir, R.L. (2007) Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 23, 613-643.
- 19. Lee, H.-K. (2006) Pharmacol. Ther. 112, 810-832.
- 20. Garner, C.C. et al. (2000) Trends Cell Biol. 10, 274-280.
- 21. Kim, E. and Sheng, M. (2004) Nat. Rev. Neurosci. 5, 771-781.
- 22. Xia, J. et al. (1999) Neuron 22, 179-187.
- 23. Dong, H. et al. (1997) Nature 386, 279-284.
- 24. Srivastava et al. (1998) Neuron 21, 581-591.
- 25. Perez, J.L. et al. (2001) J. Neurosci. 21, 5417-5428.
- 26. Hanley, J.G. (2008) Pharmacol. Ther. 118, 152-160.
- 27. Chung, H.J. et al. (2000) J. Neurosci. 20, 7258-7267.
- 28. Jin, W. et al. (2006) J. Neurosci. 26, 2380-2390.
- 29. Pan, L. et al. (2007) EMBO J. 26, 4576-4587.
- 30. Matsuda, S. et al. (1999) J. Neurochem. 73, 1765-1768.
- 31. Matsuda, S. et al. (2000) EMBO J. 19, 2765-2774.
- 32. Fu, J., deSouza, S., Ziff, E.B. (2003) J. Neurosci. 23, 7592-7601.
- 33. Hayashi, T., Huganir, R.L. (2004) J. Neurosci. 24, 6152-6160.
- 34. Osten, P. et al. (2000) Neuron 27, 313-225.
- 35. Hirbec, H. et al. (2003) Neuron 37, 625-638.
- 36. Hanley, J.G. and Henley, J.M. (2005) EMBO J. 24, 3266-3278.
- 37. Kim, C.H. et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 11725-11730.
- 38. Seidenman, K.J. et al. (2003) J. Neurosci. 23, 9220-9228.
- 39. Meng, Y., Zhang, Y., Jia, Z. (2003) Neuron 39, 163-176.
- 40. Daw, M.I. et al. (2000) Neuron 28, 873-888.
- 41. Li, P. et al. (1999) Nat. Neurosci. 2, 972-977.
- Braithwaite, S.P. et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 7095-7101.
- 43. Guo, L. and Wang, Y. (2007) Neuroscience 145, 100-109.
- 44. Jia, Z. et al. (1996) Neuron 17, 945-956.
- 45. Sans, N. et al. (2003) J. Neurosci. 23, 9367-9373.
- 46. Mainen, Z.F. et al. (1998) Nat. Neurosci. 1, 579-586.
- 47. Dev. K.K., et al. (2000). J. Neurosci. 20, 7252-7257.
- 48. Perroy, J. et al. (2002) EMBO J. 21, 2990-2999.
- 49. Lee, S.H. et al. (2002) Neuron 36, 661-674.
- 50. Luscher, C. et al. (1999) Neuron 24, 649-658.
- 51. Luthi, A. et al. (1999) Neuron 24, 389-399.
- 52. Nishimune, A. et al. (1998) Neuron 21, 87-97.



- 53. Noel, J. et al. (1999) Neuron 23, 365-376.
- 54. Song, I. et al. (1998) Neuron 21, 393-400.
- 55. Carroll, R.C. et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 14112-14117.
- 56. Beretta, F. et al. (2005) Mol. Cell. Neurosci. 28, 650-660.
- 57. Chowdhury, S. et al. (2006) Neuron 52, 445-459.
- 58. Shepherd, J.D. et al. (2006) Neuron 52, 475-484.
- 59. Plath, N. et al. (2006) Neuron 52, 437-444.
- 60. Rial Verde, E.M. et al. (2006) Neuron 52, 461-474.
- 61. Park, S. et al. (2008) Neuron 59, 70-83.
- 62. Waung, M.W. et al. (2008) Neuron 59, 84-97.
- 63. Castillo, P.E. et al. (2008) Neuron 59, 1-3.
- 64. Tzingounis, A.V. and Nicoll, R.A. (2006) Neuron 52, 403-407.
- 65. Bredt, D.S. and Nicoll, R.A. (2003) Neuron 40, 361-379.
- 66. Fukata, Y. et al. (2005) J. Cell Biol. 169, 399-404.
- 67. Nakagawa, T. et al. (2005) Nature 433, 545-549.
- 68. Burgess, D.L. et al. (1999) Genome Res. 9, 1204-1213.
- 69. Rouach, N. et al. (2005) Nat. Neurosci. 8, 1525-1533.
- 70. Schnell, E. et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 13902-13907.
- 71. Sun, X. et al. (2005) J. Neurosci. 25, 7342-7351.
- 72. Oh, M.C. et al. (2006) J. Biol. Chem. 281, 752-758.
- 73. Nicoll, R.A., Tomita, S., Bredt, D.S. (2006) Science 311, 1253-1256.
- 74. Payne, H.L. (2008) Mol. Membr. Biol. 25, 353-362.
- 75. Xu, L. et al. (1998) Nature 394, 891-894.
- 76. Manahan-Vaughan, D. and Braunewell, K.H. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96, 8739-8744.
- 77. Kemp, A. and Manahan-Vaughan, D. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 8192-8197.
- Kemp, A. and Manahan-Vaughan, D. (2007) Trends Neurosci. 30, 111-118.
- 79. Artola, A. et al. (2006) Eur. J. Neurosci. 23, 261-272.
- 80. Xu, L. et al. (1997) Nature 387, 497-500.
- 81. Yang, J. et al. (2006) Hippocampus 16, 431-436.
- 82. Diamond, D.M. et al. (2005) Hippocampus 15, 1006-1025.
- 83. Moghaddam, B. et al. (1994) Brain Res. 655, 251-254.

- 84. Ito, M. (2001) Physiol. Rev. 81, 1143-1195.
- 85. Ogasawara, H. et al. (2008) Neurosignals 16, 300-317.
- 86. Albus, J.S. (1971) Math. Biosci. 10, 25-61.
- 87. Marr, D. (1969) Nat. Neurosci. 1, 579-586.
- 88. Boyden, E.S. et al. (2004) Annu. Rev. Neurosci. 27, 581-609.
- 89. Ito, M. and Kano, M. (1982) Neurosci. Lett. 33, 253-258.
- 90. Chen, C. and Thompson, R.F. (1995) Learn. Mem. 2, 185-198.
- 91. Crepel, F. and Krupa, M. (1988) Brain Res. 458, 397-401.
- 92. Daniel, H. et al. (1998) Trends Neurosci. 21, 401-407.
- 93. Chung, H.J. et al. (2003) Science 300, 1751-1755.
- 94. Steinberg, J.P. er al. (2006) Neuron 49, 845-860.
- 95. Xia, J. et al. (2000) Neuron 28, 499-510.
- 96. Wang, Y.T. and Linden, D.J. (2000) Neuron 25, 635-647.
- 97. Takamiya, K. et al. (2008) J. Neurosci. 28, 5752-5755.
- 98. Steinberg, J.P. et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 18212-28216.
- 99. Liu, S.Q. and Cull-Candy, S.G. (2000) Nature 405, 454-458.
- 100. Gardner, S.M. et al. (2005) Neuron 45, 903-915.
- 101. Liu, S.Q. and Cull-Candy, S.G. (2005) Nat. Neurosci. 8, 768-775.
- 102. Krupa, D.J. et al. (1993) Science 260, 989-991.
- 103. Kim, J.J. and Thompson, R.F. (1997) Trends Neurosci. 20, 177-181.
- 104. Thompson, R.F. (1986) Science 233, 941-947.
- 105. Welsh, J.P. et al. (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 17166-17171.
- 106. Mauk, M.D. et al. (1998) Neuron 20, 359-362.
- 107. Hansel, C. and Linden, D. (2000) Neuron 26, 473-482.
- 108. Zhang, W. and Linden, D.J. (2006) J. Neurosci. 26, 6935-6944.
- 109. Thomas, G.M. and Huganir, R.L. (2004) Nat. Rev. Neurosci. 5, 173-183.
- 110. McCormack, S.G. et al. (2006) Neuron 50, 75-88.
- 111. Zhu, Y. et al. (2005) Neuron 46, 905-916.
- 112. Derkach, V.A. et al. (2007) Nat. Rev. Neurosci. 8, 101-113.
- 113. Ito, M. (2000) Brain Res. 886, 237-245.