한국뇌학회지, Vol. 1, No. 1, pp. 13−24, June 2001

기억과 시냅스 가소성

강 봉 균
서울대학교 생명과학부, 분자신경생물학연구실

Memory and Synaptic Plasticity

Bong-Kiun Kaang
Molecular Neurobiology Laboratory,
School of Biological Sciences, College of Natural Sciences, Seoul National University

Abstract: The organisms having the nervous system communicate with the environment and utilize profitably information derived from it, hence creating the appropriate behavior for both adaptation and survival.
Learning and memory can be psychologically classified into declarative and reflexive memory, which can now be approached with the powerful methods of modern biology. Memory is also divided into short-term and long-term memory based on the length of memory retention. In this review, I show how a simple organism like the marine snail Aplysia can contribute to the clarifications of some previously intractable questions in the psychology of learning and memory: Where and how is memory stored? Is there any molecular grammar of memory? Are short-term and long-term memory different processes? Some of the recent works on this field are reviewed and discussed in the molecular and cellular terms regarding these questions. A body of evidence shows that long-term facilitation(LTF), a cellular mechanism of a reflexive memory, has many features common in long-term potentiation(LTP), another form of synaptic plasticity in the hippocampus that is important in processing in declarative memory. I suggest a hypothesis that there may be a molecular or cellular hierarchy that binds together the diverse memory forms, based on the notion that synaptic plasticity is evolutionarily conserved in the nervous system. The number of synapses that are recruited may determine the degree of complexity in a learned information defined by the different types of memory. Furthermore, the synapses may be bound to one another by supersynaptic plasticity, thereby encoding complex information.

Key words: Aplysia, synaptic facilitation, cAMP, CRE binding protein(CREB), cell adhesion molecule(apCAM)

요 약: 신경계를 갖는 생물체는 환경과의 교류를 통하여 유용한 정보를 얻음으로써 환경적응과 생존에 필요한 적절한 행동을 창조해낸다. 기억은 유지되는 시간에 따라 단기기억과 장기기억으로 구분된다. 또한 기억은 심리학적 구분에 의해 서술기억과 반사기억으로 나뉘는데, 현대 생물학의 급속한 발전과 다양한 연구방법의 도입에 의해 심층적인 연구가 가능하게 되었다. 본 종설에서는 바다 달팽이인 군소(Aplysia)와 같은 간단한 동물이 어떻게 학습과 기억의 심리학적 현상에서 대두된 어려운 난제를 푸는데 이용되어져 왔는지를 서술하고자 한다. 기억은 어디에, 어떻게 저장되는가? 기억은 분자 수준의 기본적인 규칙이 있는가? 단기기억과 장기기억은 서로 다른 과정을 거치는가? 이와 관련하여 최근에 분자 및 세포 수준에서 이루어진 연구 결과들을 비교 분석하고자 한다. 반사기억의 분자 메커니즘인 장기 시냅스 촉진은, 서술기억의 형성에 중요한 해마구조에서 밝혀진 장기 시냅스 강화와 유사한 점들을 공유하고 있음이 많은 증거들에 의해 입증되고 있다. 시냅스 가소성이 신경계에서 진화적으로 잘 보존되었음을 볼 때, 다양한 종류의 기억들을 서로 연관시킬 수 있는 분자 및 세포 수준의 체계도를 추정하여 볼 수 있다. 다양한 형태의 기억들을 규정하는 학습정보의 복잡성에 따라 동원되는 시냅스의 개수가 결정되며, 또한 각 시냅스에서 일어나는 시냅스 가소성 외에도 시냅스간을 연결지어주는 초 시냅스 가소성의 존재를 예측해 볼 수 있다.

주요어: 군소, 시냅스 촉진, cAMP, CRE 결합단백질, 세포접착단백질

교신저자: 강봉균
서울대학교 생명과학부, 분자신경생물학연구실, 151-742 서울특별시 관악구 신림동 산 56-1
Tel: 02-880-7525
Fax: 02-874-1206
E-mail: kaang@snu.ac.kr

서 론

기억이란 무엇인가? 우리가 배우는 다양한 정보들은 어떻게 우리 몸 속에 저장되는가? 학습에 의하여 신경계에는 어떠한 변화가 나타나는가? 신경계에 나타나는 변화는 우리의 정체성을 설명할 수 있는 것인가? 이상과 같은 심리학적이고 어찌 보면 철학적일 수도 있는 복잡한 문제에 대하여 현대 신경생물학의 발달에 따라 해결의 실마리가 주어지고 있다. 신경계를 가지고 있는 생물은 종 고유의 고정된 유전적 행동 이외에도 환경에서 주어지는 다양한 정보를 습득하고 이에 대한 행동양식이 변할 수 있다. 이러한 행동 적응 능력은 생물이 진화 과정을 거듭해오면서 더욱 발달하게 되었으며 신경계의 구조가 더욱 복잡해지고 정교하게 되었다. 생물이 처해 있는 물리적, 생물학적 환경이 주는 특수한 정보와 지식을 얻는 과정을 학습(learning)이라고 정의할 수 있으며 기억(memory)은 그러한 정보나 지식의 저장된 형태를 의미한다. 인간의 고등한 인지기능 중에 학습과 기억은 비교적 간명하게 정의를 내릴 수 있으므로 이를 바탕으로 생물학적 접근이 다소 용이하지 않나 보여진다. 학습과 기억은 하나의 독립적인 인지기능으로 취급될 수도 있으나 기타 다른 고등 인지기능, 예를 들어 언어, 의식, 신념, 인식, 사상, 감정 등을 형성하는 한 요소가 되기도 한다.

보고된 바로는 학습과 기억에 대한 체계적인 연구는 철학자인 Hermann Ebbinghaus로부터 19세기 말경에 시작된다. 그는 뜻이 없는 음절을 여러 가지 만들어 낸 다음 이들을 기억하는 시간적인 과정을 분석하여 기억에는 단기기억 과정과 장기기억 과정이 있음을 밝혔다. 20세기초에 신경과학의 기반을 닦은 Ramon Cajal은 신경계의 조직학적 분석을 통하여 신경계는 기본단위인 신경세포로 이루어져 있으며 이들 신경세포 즉, 뉴런들 간에는 불연속적으로 연결된 구조가 존재한다는 neuron doctrine을 발표하였다. 이러한 연결은 일정한 정보처리의 방향성을 갖고 있으며 정보처리의 결과에 따라 연결 능력의 효율성이 변화할 수 있을 것이라고 예언하기도 하였다. 이러한 연결 구조, 즉 시냅스는 뉴런들간에 연결되어 있는 신경회로의 기능적 단위가 된다는 것이 Charles Sherrington에 의해 주장 되었다. 신경계의 기능을 시냅스와 신경세포를 통해 환원적으로 이해하고자 하는 노력은 John Eccles, Bernard Katz, Hodgkin & Huxley 등으로 계속 이어져 20세기 신경과학의 발전을 주도하였다.

학습된 정보가 시냅스로 연결되는 뉴런들간의 회로망에 저장된다는 가설이 심리학자인 Donald Hebb에 의해 1940년대에 제시되었다. 20세기 중반은 기억에 대한 연구가 체계화되기 시작한 기념비적인 시대인데 기억이 뇌의 특정한 부위에 저장된다는 사실이 신경외과 의사인 Penfield, Scoville과 Brenda Miller 등에 의하여 임상환자들을 대상으로 한 실험에서 밝혀졌다. H.M.을 비롯한 내측두엽(medial temporal lobe)이 절개된 환자들은 skill과 같은 비서술기억(nondeclarative memory)은 정상적인 반면 어떠한 사실이나 사건과 같은 종류의 서술기억(declarative memory)은 학습되어 오랜 기억으로 남길 수 없었다. 이것은 뇌의 특정한 부위가 기억을 담당할 뿐 아니라 기억의 종류에 따라 작동하는 뇌의 부위가 특성화된다는 것을 의미하였다. 이러한 연구결과와 이에 근거한 가설들은 기억에 대한 생물학적인 환원적 접근은 촉발시켰다. Eric Kandel과 Seymour Benzer등이 대표적인 경우로서 Kandel은 행동주의자(behaviorist)인 Ivan Pavlov의 고전적 조건화(classical conditioning)에 내재된 연합(association)의 개념을 신경세포와 시냅스에서 구현시켜 줄 생리학적인 동물 모델(animal model)을 찾으려 노력하였으며, 이를 바다 달팽이인 군소(Aplysia)에서 찾게 되었다. Benzer는 분자유전학 발전에 이미 큰 업적을 이룬 후에 유전학의 훌륭한 모델인 초파리를 이용하여 Kandel과 비슷한 시기에 기억의 유전학적 분석을 시도하였다. 이들의 연구는 다른 동물 모델들에 대한 연구들로 이어져 유전자 및 단백질 수준에서 기억을 이해하기 위해 많은 연구자들이 가담하게 된다.

본 소고에서는 군소(Aplysia)의 신경계를 이용하여 얻어진 연구결과들을 중심으로 하여, 기억과 시냅스의 관계에 초점을 맞추어 기억체계에서의 시냅스 가소성의 역할을 살펴보고자 한다. 아울러 시냅스 가소성 현상을 유전자 및 단백질 수준에서 조명하여 보고 군소가 아닌 다른 신경계에서의 연구결과와도 비교해보고자 한다.

군소의 학습과 기억

군소란?

군소(Aplysia)는 비교적 얕은 바다에서 섭생하며 외

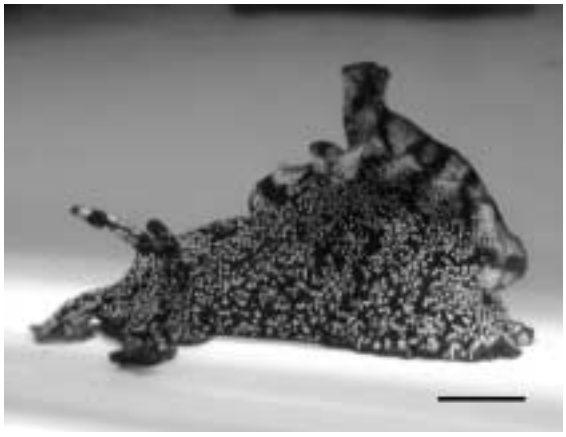


Fig. 1. A sea hare(*Aplysia kurodai*). Scale bar, 2 cm.

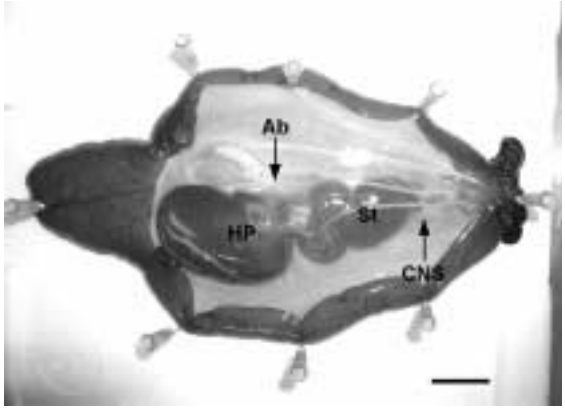


Fig. 2. A dissection picture showing the ganglia and the nerve connections. Ab, abdominal ganglion; CNS, the ring of the central nervous system; St, stomach; HP, hepatopancreas. Scale bar, 2cm.

골격인 겉껍질(shell)이 없는 달팽이이다(Fig. 1). 우리나라에서는 남해안, 동해안, 제주도 등에 서식하는 참군소(Aplysia kurodai)가 대표적이다. 참군소는 미국 해안에 있는 Aplysia californica와 신경계의 해부학적, 기능적 면이 매우 유사하다[1]. 해부한 군소의 모습에서 신경계를 쉽게 찾아볼 수 있다(Fig. 2).

왜 군소를 사용하는가?

군소가 신경생물학 연구에 긴요한 실험동물이 되고 있는 이유는 다음과 같다.

거대 뉴런(giant neuron)의 존재: 군소의 뉴런은 다른 동물의 뉴런보다 매우 크다. 뉴런의 세포체의 크기는 지구

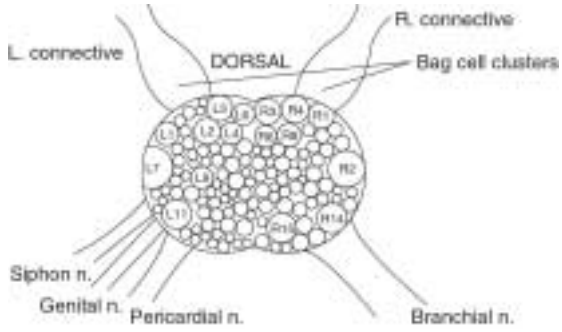


Fig. 3. The map(dorsal view) of some identified neurons in the abdominal ganglion of Aplysia. The abdominal ganglion contains about two thousand neurons. The six main trunks of nerve fiber are running out of the ganglion[1].

상에 존재하는 어떤 생물의 뉴런보다도 큰데, R2로 명명된 뉴런은 직경이 400~1000μm로서 현미경 도움 없이 맨 눈으로 볼 수도 있다(Fig. 3). 세포체의 80% 정도가 세포핵으로 되어 있는데 염색사가 polytene 구조로 되어 있다고 보고되었다. 세포체가 크므로 뉴런의 전기특성을 기록하기 위한 미세전극(microelectrode)을 여러 개까지 쉽게 꼽을 수 있다.

동정가능한 뉴런: Fig. 3에서 보듯이 뉴런 세포체의 신경절 위치가 독특하며 모양 및 크기가 대체적으로 일정하므로 각 뉴런들을 동정(identify)하기가 쉬우며 뉴런의 전기생리학적 특성이 독특하므로 동정된 뉴런과 동물의 생리 현상을 연결지어 연구하는 것이 가능하다.

신경계의 단순성: 군소의 신경계는 10여 개의 신경절(ganglion)들이 신경 섬유를 통해 연결된 구조로 되어 있다(Fig. 4). 신경계를 구성하는 전체 뉴런의 수가 20,000여 개이므로 인간의 두뇌에 존재하는 수 천억 개의 뉴런 수에 비하면 매우 단순하다고 볼 수 있다. 신경계의 단순성은 환원주의적 연구방식에 매우 적합하다고 보인다.

시냅스의 배양: 신경계의 기능은 뉴런간에 연결된 시냅스에 의해 신경 전달이 조절되는 데서 그 특징을 찾아볼 수 있다. 군소는 신경계가 간단한 만큼 시냅스를 찾아내어 시냅스의 기능을 연구하기가 용이하다. Fig. 5에 보이는 그림은 민감화 학습에 의해 시냅스의 기능이 향상되는 것으로 알려진 감각뉴런과 운동뉴런간에 맺어진 시냅스의 강도를 기록하는 모습을 보여주고 있다.

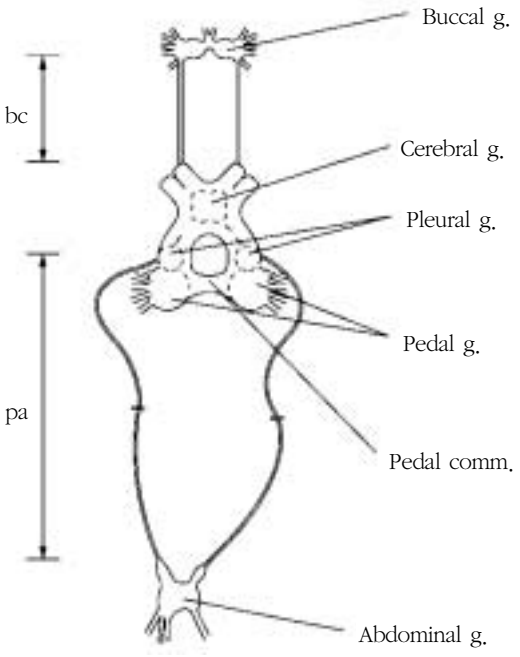


Fig. 4. The nervous system of Aplysia kurodai, showing the asymmetrical abdominal ganglion and the paired buccal, cerebral, pleural, and pedal ganglia. It is detorted and the connectives uncrossed. The pleuroabdominal connectives (abbreviated to pa) is drawn as shorted and they are actually about five times longer than the cerebrobuccal connectives (cb). Scale bar, 2mm[1].

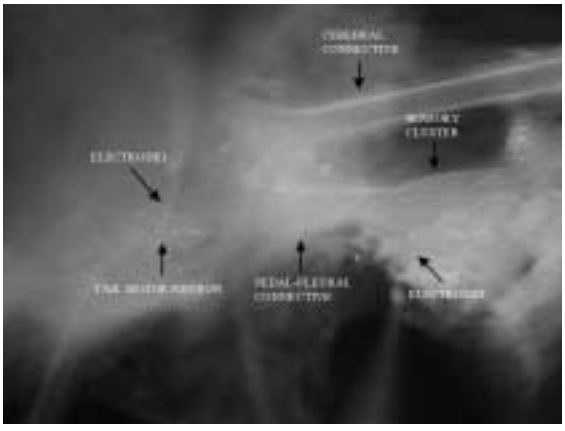


Fig. 5. An experimental set showing the sensory-motor connection in the pleural-pedal ganglia. The motor neuron and sensory neurons are impaled with the electrodes 1 and 2, respectively. The excitatory synaptic potential is recorded from the motor neuron through the electrode 1 as an indicative of the synaptic strength or efficacy immediately after an action potential is generated from the sensory neuron through the electrode 2.

아울러 시냅스를 배양접시에서 손쉽게 배양할 수 있는 장점이 있다. 군소의 뉴런을 세포 배양함으로써 특정한 뉴런간의 시냅스를 culture dish에서 재구성하여 세포학적이며 생리학적으로 연구하는 것이 가능하다(Fig. 6a). 더 나아가 시냅스의 구조인 varicosity를 형광현미경하에서 잘 관찰할 수 있다(Fig. 6b).

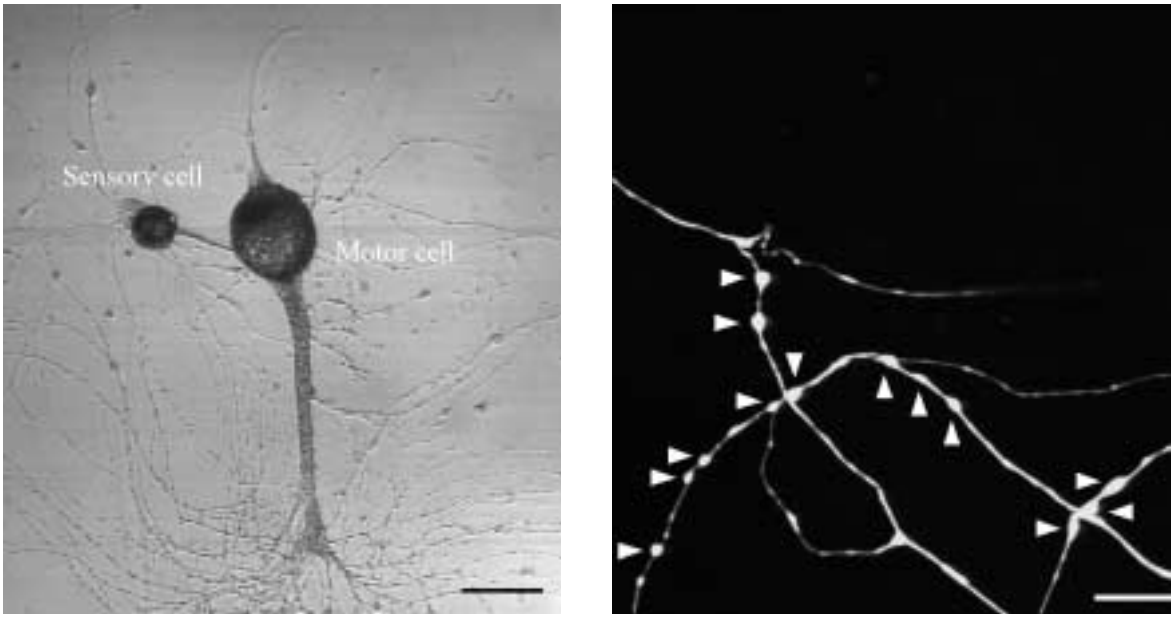
뉴런으로의 유전자 도입: 단백질의 기능을 연구하거나 유전자의 발현 조절 메커니즘을 연구하는데는 유전자 도입 기술이 필수적이다. 분자 생물학의 발전으로 많은 유전자들이 클로닝(cloning)되고 있으며 유전자 도입 기술이 매우 향상되었으나 뉴런으로의 유전자 도입은 어려운 편이다. 군소의 뉴런은 매우 크므로 미세주사에 의한 유전자 도입이 효과적인 것으로 알려졌다[2].

그 동안 많은 종류의 유전자들이 군소의 뉴런에서 발현되었다. 대장균의 유전자에서부터 해파리 및 척추동물의 유전자에 이르기까지 약 20여 가지의 유전자가 성공적으로 발현되었다. 단백질의 종류별로는 신경전달자 수용체[3], 이온 채널[4, 5], 전사 인자[6], 시냅스 소포체 단백질[7] 및 보고 유전자 단백질[8] 등으로 다양하다.

이상에서 살펴본 바와 같이 군소의 신경계가 갖는 장점은 군소의 학습된 행동을 분석하고 이와 관련하여 신경회로망을 구성하는 거대 뉴런을 쉽게 찾아낸 후 거대 뉴런의 생리학적, 분자적 특성을 연구하는 것이 가능하다는 것이다. 아울러 뉴런의 기능을 연구하는데는 거대 뉴런의 장점을 충분히 살릴 수가 있다. 따라서 전기생리학적 실험 데이터를 보다 간편하게 얻을 수 있으며 뉴런으로의 유전자 도입뿐만이 아니라 단백질 미세주사, 단일 세포 polymerase chain reaction 등이 가능해진다.

군소의 학습과 기억

군소의 신경계를 이용한 학습과 기억 연구는 30여 년전부터 현재 컬럼비아 대학교에 있는 Eric R. Kandel 의사를 주축으로 한 연구진에 의해 꾸준히 진행되어 왔다[9]. 군소의 등쪽에는 아가미(gill)를 덮고 있는 막(mantle)과 막에 연결되어 있는 호흡관(siphon) 구조를 볼 수 있다(Fig. 7a). 연체동물에서 쉽게 볼 수 있는 수축 반사(withdrawal reflex) 행동이 군소의 아가미에서 연구되었다. 군소의 호흡관 또는 덮개막을 자극하면 이들은 물론 아가미까지 수축하며 이를 아가미수축 반사



(a) (b)

Fig. 6. (a) Cell culture showing synaptic connections between sensory and motor neuron. Scale bar, 100μm. (b) A fluorescent microscopic picture showing the varicosities of a sensory neuron connected to a motor neuron. Arrow heads indicate synaptic varicosities. Scale bar, 20μm.

(gill-withdrawal reflex)라고 부른다. Dr. Kandel 연구팀은 아가미수축 반사가 이뤄지는 신경회로(neural circuit) 또는 신경망(neural wiring)의 조직체계를 면밀히 분석하였다(Fig. 7b). 아가미 수축에 관여하는 운동뉴런은 6개이며 호흡관 피부로부터 24개의 감각 뉴런을 통해 직접 연결되기도 하고(monosynaptic pathway) 감각 뉴런에서 인터뉴런을 통해 간접적으로 연결(polysnaptic pathway)되어 있다. 호흡관 피부를 자극하면 감각 뉴런이 흥분하고 이 흥분은 운동 뉴런과 인터뉴런에 전달되며 인터뉴런은 다시 운동 뉴런을 활성화시킨다. 운동 뉴런에 흥분이 전달되면 운동 뉴런과 연결된 아가미의 근육이 수축한다. 아가미의 수축은 원형모양의 아가미가 수축된 상태에서의 직경과 수축이 지속되는 시간에 의해 정량적인 수치로 표현된다. 행동의 수치화가 가능하므로 아가미수축 반사가 학습에 의해 변화되는 양상을 정량적으로 표현할 수 있는 장점이 있다. 아가미수축 반사를 통해 연구된 기억의 형태는 습관화(habituation), 민감화(sensitization), 고전적 조건화(classical conditioning)가 있다. 수축 반사를 유발하는 무해한 자극(non-noxious stimulus)을 호흡관에 반복적으로 주게 되면 아가미는 제대로 수축하지 않는다. 이는 가장 단순한 기억 형태로 분류되고 있는 습관화로 규정된다. 반면에 해로운 자극(noxious stimulus)을 꼬리나 머리에 가하면 아가미수축 반사가 향상되게 되는데 이를 민감화 기억이라 한다. 습관화 기억은 민감화 기억에 의해 지워지기도 한다.

Ivan Pavlov가 제시한 고전적 조건화를 아가미수축 반사에서도 관찰할 수 있다. 꼬리에 대한 민감화 유발 자극을 US(unconditioned stimulus)로 하고 호흡관에 대한 무해한 자극을 CS(conditioned stimulus)로 하여 US와 CS를 동시에 주게 되면 아가미 수축반사가 매우 효과적으로 일어난다. US와 CS가 서로 다른 시간에 투여되면 이러한 기억 효과를 볼 수가 없다. 따라서 비연합 기억(nonassociative memory)으로 분류되는 습관화와 민감화, 그리고 연합 기억(associative memory)인 고전적 조건화의 기억 속성을 군소의 아가미수축 반사에서도 찾아볼 수 있다.

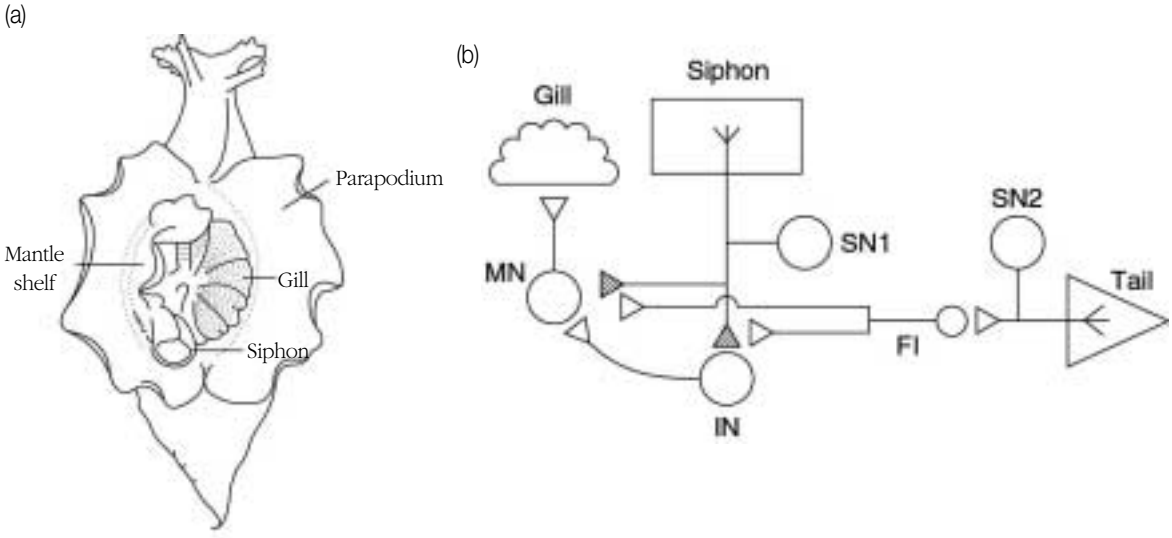


Fig. 7. (a) A dorsal view of *Aplysia*. (b) A diagram for a simplified neural circuit of gill-withdrawal reflex. ○, cell body; △, synaptic terminal; ▲, the synaptic terminal that is facilitated by 5-HT[25].

시냅스 가소성

아가미수축 반사에서 보이는 다양한 기억들은 어디에 저장되는 것인가? Dr. Kandel 연구팀이 밝힌 중요한 업적은 이러한 다양한 기억형태의 저장위치가 아가미 수축 반사를 구성하는 신경회로망의 시냅스에 존재한다는 것이다. 습관화, 민감화, 고전적 조건화의 학습 결과는 감각 뉴런과 운동 뉴런 또는 감각 뉴런과 인터뉴런 사이에 형성되는 시냅스에 기록되고 기억화된다.

학습 형태에 따라 시냅스에 기록되는 양상이 다르다. 습관화의 경우 시냅스의 유효성이 감소한다. 따라서 호흡관의 자극을 감각 뉴런이 수용한 후 운동 뉴런에 이를 전달하는 효율성이 떨어지므로 운동 뉴런에 연결된 아가미 근육이 제대로 수축하지 못한다. 시냅스의 유효성이 떨어지는 세포학적 이유는 감각 뉴런의 시냅스 말단에 존재하는 Ca^{2+} 이온 채널의 기능이 습관화 학습의 결과로 저하되어 Ca^{2+} 유입이 약화되므로 신경전달자의 분비가 약화되기 때문이다. 민감화 자극은 또다른 감각 뉴런을 자극하고 이는 촉진성 인터뉴런을 활성화하게 된다. 촉진성 인터뉴런에서는 serotonin(5-HT)이 분비된다.

분비된 5-HT는 아가미수축반사 회로를 구성하는 감각 뉴런의 시냅스 말단에 영향을 주게 되는데 시냅스 말단에 존재하는 5-HT 수용체에 의해 신호가 전달된다. 이러한 신호 전달의 결과로서 감각 뉴런의 다양한 전기적 특성들이 변화하게 되고 결과적으로 감각 뉴런에서 신경전달자의 분비가 촉진된다. 따라서 운동 뉴런으로의 신경전달이 효과적으로 일어나고 최종적으로 아가미 근육의 수축이 향상된다. 고전적 조건화의 경우 CS에 의해 감각 뉴런의 전기적 활성도가 증가할 때 US에 의한 시냅스 촉진이 동시에 일어나게 되면 감각 뉴런-운동 뉴런간의 신경 전달이 상승적으로 증가하게 된다. 이렇게 시냅스의 유효성이 변화하는 현상을 시냅스 가소성(synaptic plasticity)이라 한다. 군소의 아가미수축 반사에서 보이는 다양한 기억현상의 근원이 시냅스의 유효성이 조절되는 데서 찾아볼 수 있다는 것은 캐나다 심리학자인 Donald Hebb에 의해 예견된 바 있다[10]. 그가 발표한 세포 모음 가설(cell assembly hypothesis)에 따르면 외부에서 주어지는 환경정보는 신경계의 적절한 회로에서 표상되어 처리되는 학습 과정을 거치고 이러한 과정이 반복될 때 담당 회로를 구성하는 뉴런간의 시냅스가 활성화된다. 학습 후에 주어지는 환경 정보에 대한 단서에 의해 담당 회로는 용이하게 재활성되므로 결국 온전한 환경정보가 재구성될 수 있다는 것이 가설의 요지이다.

다양한 감각계를 통해 들어오는 외부 정보들은 신경계의 특정한 회로망들을 활동하게 되고 활동의 결과는 회로망을 구성하는 뉴런 또는 뉴런간의 시냅스에 저장

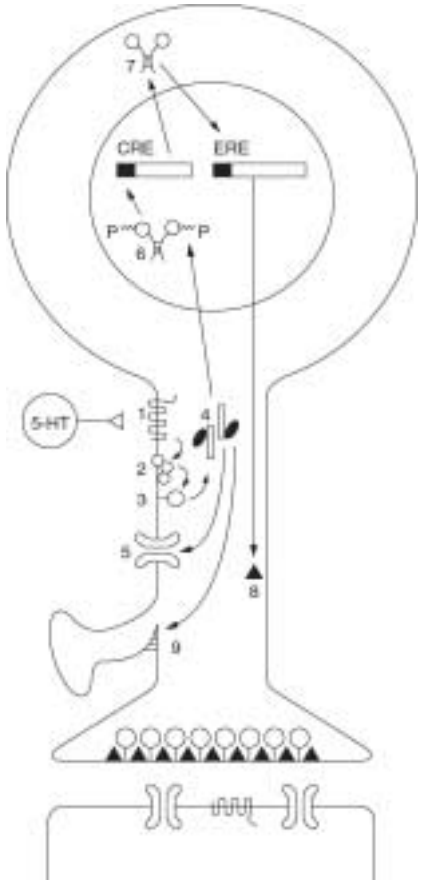


Fig. 8. A schematic representation of presynaptic short-term and long-term facilitation in *Aplysia* sensory neurons.1, 5-HT receptor; 2, GTP binding protein; 3, adenylyl cyclase; 4, cAMP dependent protein kinase(PKA); 5, K^+ ion channel; 6, cAMP-response element binding(CREB); 7, CCAAT enhancer-binding protein(C/EBP); 8, memory specific proteins; 9, cell adhesion molecules(apCAM)[25].

된다고 본 것이다. 군소의 신경계에서도 학습의 결과로 시냅스의 유효성이 변화한다는 것을 알아내게 되었다. 학습된 내용이 기억될 때 기억이 유지되는 지속성에 따라 수 분에서 수 시간 유지되는 단기기억(short-term memory)과 수 일에서 수 년간 지속되는 장기기억(long-term memory)으로 나눌 수 있다. 기억의 내용이 같다면 같은 신경회로망과 시냅스가 관련되어 있다고 보여지는데, 같은 기억 내용이 단기와 장기기억으로 나뉘어진다면 신경회로망 또는 시냅스의 어떠한 특징이 단기와 장기기억을 구분하여 줄 것인가? 이에 대한 해답은 가소성의 대표적인 예로서 앞서 설명한 민감화에 의해 발생하는 시냅스 촉진에 대한 분자생물학적 연구가 축적되면서 찾게 되었다(Fig. 8)[9]. 촉진성 인터뉴런의 시냅스 말단에서 감각 뉴런으로 분비되는 5-HT는 감각 뉴런의 세포막에 존재하는 5-HT 수용체(receptor)에 결합하여 수용체의 구조를 변화시킨다. 변화된 수용체는 GTP 결합단백질(heteromeric GTP-binding protein)을 자극하여 αβγ의 복합체(complex)를 α와 βγ로 분리시킨다. 분리된 α 소단위(subunit)는 adenylyl cyclase 효소를 활성화시켜 ATP로부터 cAMP라는 2차 전령자(second messenger)를 생산한다. cAMP는 단백질 인산화 효소 A(PKA)의 조절 소단위(regulatory subunit)에 결합하여 촉매 소단위(catalytic subunit)를 분리시킨다. 자유로워진 촉매 소단위는 확산에 의해 세포 내를 돌아다니면서 목표 단백질(target protein)을 인산화시킨다. 이러한 목표물 중의 한 가지는 세포막에 있는 K^+ 이온 채널이다. 인산화된 K^+ 이온 채널은 기능을 소실하게 되므로 감각 뉴런의 흥분성이 증가할 수 있다. 이러한 흥분성의 증가는 다시 언급되겠지만 신경전달자 분비의 증가로 이어진다.

이러한 인산화 과정에 의한 시냅스 유효성의 촉진은 오랫동안 유지되지 못한다. 세포 내에는 탈인산화효소가 존재하므로 인산화된 목표 단백질들이 원래 상태로 탈인산화될 수 있기 때문에 목표 단백질들의 생화학적 변형은 길어야 수 시간을 지탱하지 못한다. 이러한 단기적 시냅스 촉진은 단기기억의 세포학적 모델로 간주될 수 있다.

단기기억에 관여하는 신호 전달 체계의 연구

5-HT에 의해 감각 뉴런에서 cAMP 농도가 증가하는 것으로 알려졌으나 감각 뉴런의 5-HT 수용체는 다양한 isoform들이 존재하는 것으로 보고되고 있다. 즉, 5-HT에 의해 cAMP만이 아니라 IP3(inositol triphosphate), Ca^{2+} 등의 2차 전령자도 만들어지고 있다. 따라서 IP3, Ca^{2+} 등의 전령자에 의해 시냅스 촉진이 일어날 가능성에 대해 예측이 되고 있으며 이들 전령자에 의해 활성화되는 PKC에 의해 단기 시냅스 촉진이 일어난다는 보고도 이뤄지고 있다[11]. 최근에는 유전자 도입법을 통해 단기기억의 신호 전달 체계를 연구된 바 있다[3]. 군소에서 클론된 octopamine 수용체(octopamine receptor 1,

Ap oa1)는 octopamine(OA)를 처리했을 때 adenylyl cyclase만을 활성화시킨다. 감각 뉴런은 원래 Ap oa1을 발현시키지 않고 있으므로 Ap oa1의 유전자를 감각 뉴런으로 도입하여 인위적으로 발현시켰다. 단기 시냅스 촉진은 감각 뉴런의 전기적 특성이 변화하는데서 비롯되는데 이에는 탈분극화(membrane depolarization), 막흥분성(membrane excitability) 증가, 활동 전위(action potential)의 지속시간 증가, 시냅스 소포체의 이동성 증가 등을 들 수 있다.

Ap oa1을 발현하는 감각 뉴런에서 OA의 처리에 의해 탈분극화, 막흥분성 증가, 활성전위의 지속시간 증가 등이 관찰되었고 실제로 흥분성 시냅스 전위(EPSP)가 높아지는 것이 검출되었다[3]. 따라서 cAMP 는 단기 시냅스 촉진을 일으키는 중요한 2차 전령자임이 확인될 수 있었다.

장기기억과 유전자 발현

학습되는 내용이 단기적 또는 장기적으로 기억될 것이냐 하는 것은 학습 훈련의 강도에서 비롯된다고 알려졌다. 반복적인 훈련은 장기 기억의 형성에 중요한 요인이 된다. 군소에 대한 습관화 또는 민감화 자극이 수차례 반복되면 장기기억화된다. 민감화 자극이 5회 이상 2시간에 걸쳐 반복되면 촉진성 뉴런에서 5-HT 분비가 반복적으로 일어나게 된다. 감각 뉴런에서 5-HT에 의한 cAMP의 형성 역시 반복적으로 일어나게 되며 활성화되는 PKA의 활성 소단위의 시간적·공간적 세포내 확산 정도가 커지게 된다[12]. 활성 소단위는 이러한 상황에서 세포핵의 핵공을 통과하여 핵으로 들어간다(Fig. 8). 세포핵에서 활성 소단위는 유전자 발현에 관여하는 전사 인자들을 인산화시킨다. 인산화에 의해 활성화된 전사 인자들은 염색사에 있는 다양한 기억 관련 유전자를 발현시킨다. 기억 형성에 관련된 전사 인자 중에 CREB 단백질이 잘 알려져 있다[13]. CREB의 활성화는 인산화 또는 CREB 억제 인자인 CREB-2의 불활성화에서 비롯된다[14, 13]. 활성화된 CREB은 유전자의 5′ 프로모터 부위에 존재하는 cAMP 반응 인핸서(CRE)에 결합하여 유전자의 전사과정을 활성화시킨다[6]. 발현되는 유전자 중에 전사 인자인 C/EBP가 알려져 있으며 이 전사 인자는 또 다른 기억 관련 유전자의 5′ 프로모터 부위에 결합하여 장기 기억에 관여하는 단백질들을 생산하는 것으로 알려진다[15]. 기억에 수반되는 유전자 발현 과정은 실제로 매우 복잡한 네트웍을 통하는 것으로 밝혀지고 있는데 최근에는 ApAF 전사인자가 CREB-1, CREB-2, C/EBP 등의 전사인자와 상호작용을 할 수 있으며 시냅스촉진을 일으키는 유전자 발현과정에 매우 중요한 역할을 한다는 것이 보고되었다[16]. 발현된 유전자의 산물들은 감각 뉴런의 시냅스 발달을 강화시키는 역할을 수행한다. 또한 일부의 유전자 산물은 cAMP 신호 전달 체계에 작용하여 신호전달이 향상되게끔 작용하기도 한다. 유전자 산물중의 하나인 ubiquitin hydrolase는 PKA의 조절 소단위의 가수분해에 관여하므로 활성소단위가 지속적인 활성을 유지하는데 기여할 수 있다[17]. 장기 기억에 의한 시냅스 강화는 기존 시냅스의 유효성을 증가하는데서 비롯될 수 있고 또 하나는 시냅스의 수를 늘리는데서 일어나기도 한다.

장기기억과 뉴런 구조 변화 연구

학습된 내용이 장기적으로 기억화될 때 두뇌 구조에 변화가 일어난다는 사실이 많이 보고되었다. Merzenich 등은 원숭이를 대상으로 하여 특정 손가락을 많이 사용하도록 하는 학습훈련을 몇 개월에 걸쳐 반복적으로 실시 한 후 원숭이의 체감각 피질을 조사하여 보았다[18].

특정 손가락을 표상하고 있는 1차 체감각 피질의 영역이 학습 후에 확장된다는 사실을 목격하였다. 학습에 의한 두뇌 영역의 확장은 뉴런의 수가 증가한다기보다 뉴런에서 뻗어 나오는 뉴런 가지(process)의 수와 시냅스의 수가 증가하는 것으로 보여진다. 또한 사람에게 손가락을 이용한 유사한 실험이 수행한 후에 훈련된 손가락들을 표상하고 있는 1차 체감각 피질의 영 역이 확장되었음을 보여주는 fMRI 결과가 보고되기도 하였다.

한편, Bailey 등은 군소의 민감화 학습을 반복적으로 장기간에 걸쳐 실 시하였을 때 감각 뉴런의 가지가 많이 뻗어 나오는 것을 관찰하였다[19]. 민감화 학습이 장기기억화되면 학습 전에 존재했던 시냅스의 기능이 향상될 뿐만 아니라 새로운 시냅스가 만들어지는 것으로 가정할 수 있다. Mayford 등은 감각 뉴런의 세포막에 존재하는 세포막 단백질(apCAM)을 클론하였는데 5-HT의 장기간 투여에 의해 apCAM이 세포 표면으로부터 사라진다는 사실을 알아내었다[20]. apCAM은 서로 달라붙는

특성을 지닌 단백질이므로 세포막과 세포막 사이를 서로 붙여주는 기능을 지니고 있다. 5-HT에 의해 apCAM이 세포막으로부터 제거되면 세포막과 세포막이 서로 떨어지게 되므로 growth cone이 target neuron을 찾아가서 새로운 시냅스를 만들 수 있게 된다고 추정되고 있다.

Bailey 등은 apCAM이 세포 내로 제거되는, 즉 장기 기억화의 초기 단계에 대해 살펴보았다[21]. apCAM은 세 가지 isoform이 존재 한다. 하나는 TM형으로써 세포막을 통과하는 단백질 부위를 지닌다. 다른 두 가지는 크기가 서로 다른 GPI형으로 세포막의 인지질에 공유결합으로 연결되어 있다. 세 가지 isoform이 5-HT에 의해 어떠한 차별적 조절을 받는지 보기 위해 HA epitope을 apCAM에 유전자 조작으로 집어넣었다. HA를 인식하는 항체를 이용하면 감각 뉴런이 갖고 있는 apCAM과 외부에서 유전자 도입으로 넣어준 apCAM을 구분지을 수 있다. 각각의 isoform을 감각 뉴런에서 발현시켰을 때 5-HT를 처리하면 TM형 apCAM만이 세포 안으로 제거되는 것을 밝혔다. GPI형과 TM형의 차이는 세포막을 통과하는 부위와 세포질 부위인데 세포질 부위만을 제거하여도 5-HT에 의한 apCAM의 down-regulation은 일어나지 않는다. 세포질 부위의 아미노산 서열을 조사한 결과 수명이 짧은 단백질들에서 발견되는 PEST 서열이 있음을 알아내었다. PEST 부위가 제거된 재조합 apCAM 역시 down-regulation이 일어나지 않는다. 반면 PEST 이외의 부위를 제거한 경우는 5-HT에 의해 내세포화된다. PEST 부위에는 MAP 인산화 효소에 의해 인산화될 것으로 보이는 아미노산이 두 군데에서 발견되는데 이들을 제거하면 down-regulation이 제대로 일어나지 않는다.

이상의 결과로부터 다음 과정을 가정해 볼 수 있겠다. 5-HT의 반복적인 처리는 MAP Kinase를 활성화시키고 MAP Kinase는 TM형의 apCAM의 세포질 부위를 인산화시킨다. apCAM의 인산화는 clathrin이 매개하는 내세포화(endocytosis)를 유발시킨다. 내세포화된 apCAM은 lysosome에서 최후의 운명을 맞는다. PEST 서열의 역할은 ubiquitin에 의한 분해 과정을 돕는 것인데 이 과정은 내세포화가 일어나기 직전이거나 내세포화가 일어난 후 최종적으로 제거되어질 때 이용되어질 것으로 보인다. 함입된 세포막은 recycling되어 신경 가지가 뻗어 가는 성장뿔(growth cone)의 세포막에 융합되어 시냅스를 형성할 목표 뉴런으로 뻗어나가는데에 이용될 것이다.

시냅스 촉진과 시냅스 강화의 비교

두뇌의 측두엽에 있는 해마는 서술 기억(declarative memory)에 중요한 역할을 하고 있는데 해마의 신경회로에서 시냅스의 가소성(plasticity)인 LTP를 관찰할 수 있다[22]. 해마에 존재하는 시냅스들은 고주파(50-100Hz)의 전기적 자극을 수 초간 받았을 때 시냅스 유효성이 강화된다. 이러한 강화를 장기 시냅스 강화(long-term potentiation, LTP)라 부른다. LTP는 1949년 캐나다의 심리학자인 Donald Hebb가 제안한 Hebbian 시냅스의 특징[10]을 따르고 있다.

해마에서 일어나는 장기 시냅스 강화(LTP)에 대한 세포·분자적 연구가 진행되면서 아가미/호흡관수축 반사의 민감화 및 고전적 조건화를 만들어 주는 메커니즘인 장기 시냅스 촉진(LTF)과 비교할 수 있게 되었으며 두 현상 사이의 매우 유사한 점이 발견되고 있다. 특히 7~8시간 이상 유지되는 장기 강화(L-LTP, long lasting LTP)에서는 새로운 단백질 합성 및 유전자의 발현이 동시에 필요함이 밝혀졌고, 이에는 2차 전령자로서 cAMP가 필수적이며, 형질 전환 쥐를 이용한 실험에서 PKA가 장기 강화에 중요하다는 사실이 알려졌다. 또한 L-LTP에 필요한 전사조절과정에는 LTF와 마찬가지로 CREB 전사 인자가 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.

군소의 호흡관수축 반사 신경회로에서도 최근 Glanzman 등에 의해 LTP가 발견되었다[23]. LTF가 일어나는 군소의 감각-운동 뉴런간의 시냅스에서도 해마 LTP 유도 조건, 즉 고주파 전기자극(tetanus)을 감각 뉴런에 주면 LTP가 발생한다. 군소의 LTP는 해마 CA1 부위의 LTP와 특성이 유사하다. NMDA 수용체의 억제제인 APV에 의해 LTP가 차단되고 후시냅스 뉴런의 탈분극에 의해 들어오는 Ca^{++}에 의해 LTP가 유도된다. 또한 APV에 의해 LTP가 차단되면 고전적 조건화도 이루어질 수 없다[24]. 이는 Hebbian 시냅스인 LTP와 고전적 조건화가 포함되는 연합 기억과의 관련성을 나타내는 좋은 증거가 되고 있다.

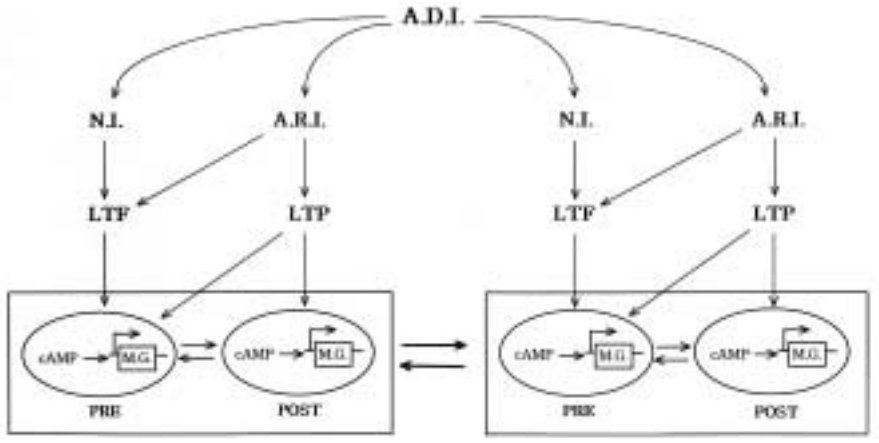


Fig. 9. Hypothetical model of molecular hierarchy of memory. In this model, I propose an inter-synaptic plasticity which can be defined as a plastic change in the efficacy of association between one synapse and another ones. This form of supersynaptic plasticity may explain the molecular mechanism of certain forms of declarative memory. The degree of complexity in a learned information may be determined by the number of synapses that are recruited and associated to one another as a result of learning and memory. A.D.I., Types of information that are stored in declarative forms such as in semantic and episodic memory. N.I., Types of information that are stored in non-associative forms such as in habituation and sensitization. A.R.I., Types of information that are stored in reflexive but associative forms such as in classical conditioning. LTF, Long-term presynaptic facilitation; LTP, Long-term potentiation; M.G., Memory specific genes; PRE, Presynaptic neuron; POST, Postsynaptic neuron[25].

결론: 기억의 분자 생물학적 체계에 대한 가설

cAMP에 의한 LTF와 LTP의 공통성, LTF에 의한 비연합 기억(민감화)과 연합 기억(고전적 조건화)의 연관성, LTP에 의한 반사 기억(고전적 조건화)과 서술 기억의 연관성 등에서 다양한 기억의 형태들이 체계적으로 조직화되어 있는 것을 가정해 볼 수 있다[25]. 즉, 원시 형태(prototype)로부터 출발한 시냅스 가소성의 기본 구조는 생물학적 진화 과정을 거치면서 비연합, 연합, 반사, 서술 기억 등과 같은 다양한 기억의 형태를 암호화할 수 있게 되었다(Fig. 9). 이렇게 기억 형태가 복잡하게 된 것은 시냅스 input의 다양화에 의한 질적인 진화와 가소적 변화를 일으키는 시냅스 수의 증가에 의한 양적인 진화에 의한 것임을 추정해 볼 수 있다.

신경계는 뉴런이라는 구조적 기본 단위와 시냅스라는 기능적 단위로 구성된다.

비연합 기억 형태(N.I., 예: 습관화, 민감화)는 LTF에 의해 한 시냅스에 저장되고 연합 기억이며 반사 기억인 경우는(A.R.I., 예: 고전적 조건화)은 LTF 또는 LTP를 통해 한 시냅스에 저장된다. 이들보다 복잡한 형태인 서술기억(A.D.I.)은 정보내용의 복잡성으로 미루어 보아 한 개 이상의 여러 시냅스에 저장되는 것으로 가정해볼 수 있다. 즉, 학습되는 내용이 복잡한 만큼 기억에 사용되는 시냅스의 수가 늘어날 것이다. 기억에 동원되는 시냅스들은 서로 연합되면서 시냅스간의 연합(association)이 일어나고 이러한 시냅스간의 연합에서도 가소적 변화를 예상할 수 있다. 시냅스간의 가소성(inter-synaptic plasticity 또는 super-synaptic plasticity)에 대한 예는 아직 없지만, 한 시냅스(synapse 1)를 구성하는 뉴런(전시냅스 뉴런 또는 후시냅스 뉴런)들과 또 다른 시냅스(synapse N)를 구성하는 뉴런들 사이에 형성된 시냅스(들)(inter-synaptic synapses)에서 나타나는 가소성의 존재 가능성은 남아 있다. 또 다른 가능성으로서, 서로 다른 시냅스를 구성하는 뉴런들이 전기적으로 동조 진동(synchronized oscillation)함으로써[26] 뉴런들이 전기생리학적으로 결합(binding)할 수 있는 능력이 가소적으로 변하는 경우가 있다.

앞으로 복잡한 체계를 지니고 있는 학습과 기억을 위한 신경계의 기능적 구조에 대한 분자 수준 및 시냅스 수준의 연구가 활발히 진행될 것으로 보여지며 군소와 같은 단순한 신경계도 인간의 인지 기능에 핵심적인 학습과 기억 연구에 중요한 도구가 될 것이다. 특히 학습에 의해 신경계에서 구조변화가 일어날 때 발현되는 기억 관련 유전자들의 정체와 이로써 발생하는 시냅스의 구조 변화 과정이 중요한 연구 과제로 남아있다. 앞으로 DNA microarray, 단백질 chip 등의 새로운 연구방법론을 도입하여 학습과 기억으로 야기되는 신경세포와 시냅스의 구조와 기능변화에 관여하는 모든 유전자와 단백질에 대한 총체적 분석이 가능해질 것이다. 이는 기억을 분자 수준에서 근본적으로 이해하는데 큰 디딤돌이 될 것으로 보여진다.

감사의 글

본 연구는 과기부 뇌과학연구사업에 의해서 지원받았다.

참고문헌

1. Lim, C.-S., Chung, D.Y., and Kaang, B.-K., Partial anatomical and physiological characterization and dissociated cell culture of the nervous system of the marine mollusc *Aplysia kurodai*, Mol. Cells, 7 : 399-407 (1997).
2. Kaang, B.-K. Parameters influencing ectopic gene expression in *Aplysia* neurons. Neurosci. Lett. 221 : 29-32 (1996b).
3. Chang, D.J., Li, X.-C., Lee, Y.S., Kim, H.K., Kim, U.S., Cho, N.J., Lo, X., Weiss, K.R., Kandel, E.R. and Kaang, B.-K., Activation of a heterologously expressed octopamine receptor coupled only to adenylyl cyclase produces all the features of presynaptic facilitation in *Aplysia* sensory neurons. Pro. Natl. Acad. Sci. USA, 97 1829-1834 (2000).
4. Kaang, B.-K., Pfaffinger, P.J., Grant, S.G.N., Kandel, E.R., and Furukawa, Y., Overexpression of an *Aplysia* shaker K^+ channel gene modifies the electrical properties and synaptic efficacy of identified Aplysia neurons. Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 89 : 1133-1137 (1992).
5. Zhao, B., Rassendren, F., Kaang, B.-K., Furukawa, Y., Kubo, T., and Kandel, E.R., Molecular cloning of a new class of noninactivating K^+ channels from *Aplysia* which help determine the resting potential. Neuron 13 : 1205-1213 (1994).
6. Kaang, B.-K., Kandel, E.R., and Grant, S.G.N., Activation of cAMP-responsive genes by stimuli that produce long-term facilitation in *Aplysia* sensory neurons. Neuron 10 : 427-435 (1993).
7. Martin, K., Hu, Y., Armitage, B., Sigelbaum, S., Kandel, E. R., and Kaang, B.-K., Evidence for synaptotagmin as an inhibitory clamp in synaptic vesicle release in Aplysia neurons. Proc. Nat`l. *Acad.* Sci. USA 92 : 11307-11311 (1995).
8. Kaang, B.-K., Neuronal expression of reporter genes in the intact nervous system of *Aplysia*.. Mol. Cells 6 : 285-295 (1996a).
9. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., and Jessell, T.M., Principles of neural science (4th ed.), McGraw-Hill, New York, pp 1247-1279 (2000).
10. Hebb, D.O., The organization of behavior : A neuropsychological theory. Wiley, New York (1949).
11. Byrne, J.H. and Kandel, E.R., Presynaptic facilitation revisited: state and time dependence. J. Neurosci. 16 : 425-435 (1996).
12. Bacskai, B.J., Hochner, B., Mahaut-Smith, M., Adams, S.R., Kaang, B.-K., Kandel, E.R., and Tsien, R.Y., Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in *Aplysia* sensory neurons. Science 260 : 222-226 (1993).
13. Bartsch, D., Casadio, A., Karl, C.A., Serodio, P., Kandel, E.R., CREB1 encodes a nuclear activator, repressor, and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical for long-term facilitation. Cell, 95 : 211-223 (1998).
14. Bartsch, D., Ghirardi, M., Skehel, P.A., Karl, K.A., Herder, S.P., Chen, M., Bailey, C.H., and Kandel, E.R., *Aplysia* CREB2 represses long-term facilitation: relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. Cell 83 : 979-992 (1995).
15. Alberni, C.M., Ghirardi, M., Metz, R., and Kandel, E.R., C/EBP is an immediate-early gene required for the consolidation of long-term facilitation in *Aplysia*. Cell 76 : 1099-1114 (1994).
16. Bartsch, D., Ghirardi, M., Casadio, A., Giustetto, M., Karl, K.A., Zhu, H., Kandel, E.R., Enhancement of memory-related long-term facilitation by ApAF, a novel transcription factor that acts downstream from both

CREB1 and CREB2. Cell 103 : 1-20, (2000).

17. Hegde, A.N., Inokuchi, K., Pei, W., Casadio, A., Ghirardi, M., Chain, D.G., Martin, K.C., Kandel, E.R., and Schwartz, J.H., Ubiquitin C-terminal hydrolase is an immediate-early gene essential for long-term facilitation in *Aplysia*. Cell 89 : 115-126 (1997).
18. Merzenich, M.M., Recanzone, G.H., Jenkins, W.M., and Grajski, K.A., Adaptive mechanisms in cortical networks underlying cortical contributions to learning and nondeclarative memory. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 55 : 873-887 (1990).
19. Bailey, C.H., Chen, M., Keller, F., and Kandel, E.R., Serotonin-mediated endocytosis of apCAM: an early step of learning-related synaptic growth in *Aplysia*. Science 256 : 645-649 (1992).
20. Mayford, M., Barzilai, A., Keller, F., Schacher, S., and Kandel, E.R., Modulation of an NCAM-related adhesion molecule with long-term synaptic plasticity in *Aplysia*. Science. 256 : 638-644 (1992).
21. Bailey, C.H., Kaang, B.K., Chen, M., Martin, K.C., Lim, C.S., Casadio, A., and Kandel, E.R., Mutation in the phosphorylation sites of MAP kinase blocks learning-related internalization of apCAM in *Aplysia* sensory neurons. Neuron 18 : 913-924 (1997).
22. Bliss, T.V.P., and Lomo, T.J., Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol (Lond). 232 : 331-356 (1973).
23. Lin, X.Y., and Glanzman, D.L., Hebbian induction of long-term potentiation of *Aplysia* sensorimotor synapses: partial requirement for activation of an NMDA-related receptor. Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 255 : 215-221 (1994).
24. Murphy, G.G., and Glanzman, D.L., Mediation of classical conditioning in *Aplysia californica* by long-term potentiation of sensorimotor synapses. Science. 278 : 467-471 (1997).
25. Kaang, B.-K., Memory and synapse. 분자생물학뉴스 9(4) : 10-23 (1997).
26. Whittington, M.A., Traub, R.D., Jefferys, J.G., Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. Nature 373 : 612-615 (1995).