online©ML Comm

생물정신의학 Vol. 17, No. 3, August 2010

□종 설□

시냅스 접착 단백질과 구조 단백질의 정신과적 의의

오 대 영

Psychiatric Implication of Synaptic Adhesion Molecules and Scaffold Proteins

Daeyoung Oh, M.D.

ABSTRACT

Synaptic adhesion molecules mediate synapse formation, maturation and maintenance. These proteins are localized at synaptic sites in neuronal axons and dendrites. These proteins function as a bridge of synaptic cleft via interaction with another synaptic adhesion molecules in the opposite side. They can interact with scaffold proteins via intracellular domain and recruit many synaptic proteins, signaling proteins and synaptic vesicles. Scaffold proteins function as a platform in dendritic spines or axonal terminals. Recently, many genetic studies have revealed that synaptic adhesion molecules and scaffold proteins are important in neurodevelopmental disorders, psychotic disorders, mood disorders and anxiety disorders. In this review, fundamental mechanisms of synapse formation and maturation related with synaptic adhesion molecules and scaffold proteins are introduced and their psychiatric implications addressed.

KEY WORDS : Synaptic adhesion molecules · Scaffold proteins · Synapses · Autism spectrum disorders.

서 론

시냅스는 신경세포간 신호 전달이 이루어지는 기본적인 신경 구조로써 시냅스전(presynapse)과 시냅스 후(postsynapse)의 특징적인 구조물들이 서로 만나 초기 시냅스를 형성하게 된다. 이 후 구조물들은 더욱 안정화되고 다양한 단백질들이 모여 성숙한 시냅스로 분화하게 되면서 신호 전달이 가능한 구조가 된다. 이러한 일련의 과정에서 시냅스 접착 단백질(synaptic adhesion molecule)은 중요한 역할을 차지 하고 있다.[1] 시냅스 접착 단백질은 시냅스 내 신경 세포막에 삽입된 세포막 단백질로서 시냅스전 축삭말단(presynaptic axon terminal)과 시냅스후 수상돌기가시(postsynaptic dendritic spine) 각각에 위치하고 있다. 이 단백질의 세포외 도메인(extracellular domain)은 접착력을 가지고 있어 세포 밖에서 같은 방향(cis-) 혹은 반대 방향(trans-)으로 다른

Received : July 9, 2010 / Revised : July 26, 2010
Accepted : August 1, 2010
한국과학기술원 생명과학과 시냅스생성 창의연구단, 분자신경생물학교실
National Creative Research Initiative Center for Synaptogenesis and Department of Biological Sciences, Korea Advanced Institute of Science and Technology(KAIST), Daejeon, Korea
†교신저자 : 오대영, 305-701 대전광역시 유성구 과학로 335
전화) (042) 350-2673, 전송) (042) 350-8127
E-mail) daeyoh@kaist.ac.kr

시냅스 접착 단백질과 결합하여 상호 작용할 수 있다. 또한 세포내 도메인(intracellular domain)은 여러 구조 단백질(scaffold protein)들과 직접적으로 상호 작용하고 있다. 이러한 특성 때문에 시냅스 접착 단백질은 일차적으로 두 개의 신경 세포를 연결하는 구조적 역할을 하고 있다. 뿐만 아니라 세포내 도메인을 통하여 세포질 내에 있는 여러 단백질들과 상호 작용하면서 시냅스 성숙(synaptic maturation)을 조절할 수가 있다.[2)]

신호를 받는 시냅스후에서는 기능적 특성상 견고한 구조를 가지고 있다. 전자 현미경상에서 흥분성 시냅스의 시냅스후 세포막 바로 아래에 보이는 electron dense thickening을 postsynaptic density(이하 PSD)라고 한다. PSD가 이러한 견고한 구조 역할을 하는데, 여기에는 다양한 구조 단백질과 신호 단백질들이 고농도로 존재하면서 시냅스후 세포막에 존재하는 글루타메이트 수용체와 시냅스 접착 단백질과 연결되어 있다.[3)] PSD-95나 Shank, GKAP과 같이 시냅스 접착 단백질과 상호작용 하거나 서로 상호작용 하면서 견고한 구조물 역할을 하는 구조 단백질도 풍부하게 존재하고 있다.

최근에는 'synaptopathy'라는 개념이 정신과적 질환을 설명하는 기본 개념으로 도입되고 있다. 이는 시냅스 구조나 기능 이상이 주요 정신 질환의 중요한 결정 인자가 된다는 것을 의미한다.[4)] 이미 여러 유전자 연구에서 시냅스 단백질을 만들어 내는 유전자의 이상이 정신 질환과 관련되어 있음을 밝히고 있다. 특히, autism spectrum disorder(이하 ASD)와 같은 신경발달 장애는 점차 다양한 유전자 변이가 원인으로 알려지고 있는데 이와 관련된 유전자의 대부분이 시냅스 접착 단백질이나 구조 단백질로 확인되고 있다.[5)6)] 따라서 시냅스 형성 및 분화에 관여하는 기전을 밝히는 것은 정신 질환을 이해하는 기초가 될 것이다. 시냅스 형성과 분화와 관련되어 있는 기전은 매우 다양하다.[7)8)] 여기에서는 시냅스 접착 단백질과 구조 단백질이 시냅스 형성 및 분화와 어떻게 관련되어 있는지 기전을 소개하고 정신 질환과 어떻게 연관되어 있는지 초점을 맞추고자 한다.

시냅스 접착 단백질과 구조 단백질

시냅스 생성(synaptogenesis)이란 두 개의 신경 세포가 만나 연접부위에서 각각의 위치에 특징적으로 존재하는 단백질들이 점차 모여 들면서 기능적으로 혹은 형태적으로 분화된 구조를 이루어 최종적으로 신경 신호 전달이 가능해지는 성숙한 시냅스가 만들어지는 전체 과정을 말한다. 이 과정에서 여러 세포막 단백질, 구조 단백질, 신호 단백질, 분비 인자 등이 관여하지만,[9)] 시냅스 접착 단백질은 직접적인 두 개 신경 세포의 접촉, 시냅스전과 시냅스후 양 방향으로의 분화와 관련되어 있기 때문에 매우 중요하다. 또한 세포내 도메인에서 구조 단백질인 PSD-95나 Shank와 직접적으로 상호작용 하고 있는데, PSD-95는 시냅스후 세포막에 매우 가깝게 위치하면서 매우 풍부하게 존재하는 구조 단백질로써 흥분성 시냅스의 형성과 기능, 가소성 조절에 중요한 역할을 차지하고 있다.[10)11)] 따라서 시냅스 접착 단백질은 기본적으로 세포 바깥에서는 서로 연결되어 가교 역할을 담당하고 세포 안쪽으로는 PSD-95와 같은 구조 단백질을 통하여 세포내 단백질 구조 형성을 담당할 수 있다.

현재 연구가 진행되고 있는 시냅스 접착 단백질에는 neuroligins, neurexins, SynCAMs, cadherins, NCAMs, nectins, sidekicks, SALMs, NGLs, LRRTMs, ephrinBs과 EphB receptors가 있다.[12-17)] 여기에서는 정신 질환과 밀접한 관련이 있다고 알려져 있는 단백질들을 중심으로 소개하고자 한다(그림 1).

1. Neuroligins and neurexins

Neuroligin(이하 *NLGN*)과 neurexin(이하 *NRXN*)은 시냅스후 *NLGN*과 시냅스전 *NRXN*이 상호작용하여 신경 세포를 연결하는 시냅스 접착 단백질으로써 이미 광범위하게 연구가 진행되고 있다. *NRXN*은 총 3개의 유전자가 존재하고, 각각은 서로 다른 프로모터(promoter)에 의해 α, β 두 종류의 단백질을 만들어낸다.[18)] *NRXN*과 상호작용하는 *NLGN* 또한 5개의 유전자가 존재하며 *NRXN*과 함께 다양한 선택적 스플라이싱(alternative splicing)을 만들어 내어 시냅스가 연결될 때 특이성을 결정하게 된다.[19)] 또한 이들은 세포내 PDZ 도메인 결합부위(intracellular PDZ domain binding motif)를 가지고 있어 PDZ 도메인을 가지고 있는 구조 단백질과 상호작용 할 수 있다. 시냅스후에 있는 *NLGN*은 구조 단백질인 PSD-95와 상호작용하여 글루타메이트 수용체와 같이 시냅스후에 있어야 할 다양한 시냅스 단백질들을 모을 수가 있고, 시냅스전에 있는 *NRXN*은 시냅스전 구조 단백질인 CASK(calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase)와 MINT(Munc 18 interacting

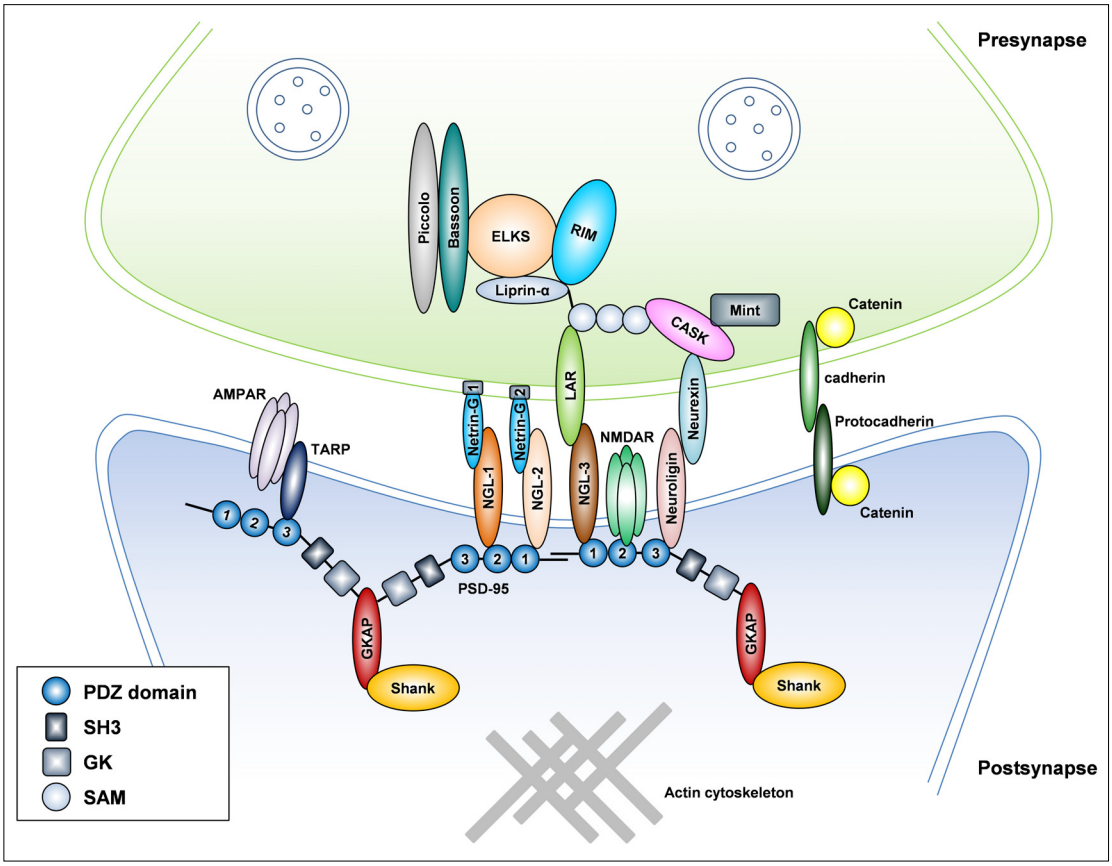

Fig. 1. A schematic diagram of synaptic adhesion molecules and scaffold proteins. Interaction of synaptic adhesion molecules (e.g. neuroligin-neurexin, NGL-Netrin-G/NGL3-LAR, protocadherin-cadherin) connect presynapse and postsynapse and have functions with synapse formation, maintenance and synaptic plasticity. Synaptic adhesion molecules directly or indirectly are linked with scaffold proteins (e.g. PSD-95, GKAP, shank, liprin-α) through cytoplasmic domains. Synaptic adhesion molecules can induce pre/postsynaptic differentiation via recruitment of scaffold proteins and then assemble several synaptic proteins/vesicles. Numbered circles indicate the first, second, and third PDZ domains of PSD-95, and D1 and D2 indicate tyrosine phosphatase domains of LAR. PDZ : PSD-95/Dlg/ZO-1 domain, SH3 : Src homology 3 domain, GK : guanylate kinase-like domain, SAM : sterile α motif. Proteins: AMPAR : AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) receptor, CASK : calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase, ELKS : glutamine, leucine, lysine, and serine-rich protein, GKAP : guanylate kinase-associated protein, LAR : leukocyte common antigen-related receptor, Mint : Munc 18-interacting protein, NGL : netrin-G ligand, NMDAR : N-methyl-D-aspartate receptor, PSD-95 : postsynaptic density protein 95, Shank : SH3 and ankyrin repeat-containing protein, TARP : transmembrane AMPA receptor regulatory protein.

protein; lin−10/X11)와 상호작용하여 시냅스전에 있어야 할 다양한 단백질 및 신경전달물질을 함유하고 있는 시냅스 소낭(synaptic vesicle)들을 모을 수 있다.[20−23] 이러한 역할을 통하여 *NLGN*과 *NRXN*은 상호 작용하면서 시냅스 생성능을 갖게 된다. 이는 신경 세포(neuronal cell)와 비신경 세포(non−neuronal cell)를 이용한 'mixed−culture assay'에서 기능적으로 확인이 가능하다. *NLGN*을 발현시키는 비신경 세포를 신경 세포들과 함께 배양을 하게 되면 비신경 세포와 연접하고 있는 신경 세포의 축삭에서 시냅스전 단백질들이 모여드는 것을 확인할 수 있고−이를 시냅스전 분화(presynaptic differentiation)라고 함−,[24)25)] 반대로 비신경 세포에서 *NRXN*을 발현시킨 후 신경 세포들과 함께 배양을 하게 되면 연접한 수상돌기에서 시냅스후 단백질들이 모여든다−이를 시냅스후 분화(postsynaptic differentiation)라고 함−.[24)26)] 이렇게 *NLGN−NRXN* 상호작용이 시냅스 형성을 담당하고 있다.

최근 유전자 연구들에서는 *NRXN1*, *NLGN3*, *NLGN4*

를 발현시키는 유전자에서의 변이가 ASD와 연관되어 있다고 밝히고 있다. *NRXN1* 유전자의 경우에는 자폐증을 가진 환자에서 7개의 점돌연변이(point mutation)가 발견되었고, 그 외에도 2개의 전좌(translocation), 4개의 대규모 결실(large-scale deletion)이 발견되었다.[27-30] *NLGN3* 유전자에서는 틀이동 돌연변이(frameshift mutation), 미스센스 돌연변이(missense mutation) 등 10개의 다른 mutation이 발견되었고,[31)32] 또한 *NLGN4* 유전자에서는 X 성염색체 DNA의 큰 결실이 관찰되었다.[33)34] ASD뿐만 아니라 *NRXN1* 유전자의 경우에는 결실이 일어난 것이 정신분열병 가족에게서 발견되었다.[35]

*NLGN*과 *NRXN*이 *in vivo*에서 어떻게 기능하는지 확인하기 위해 *NLGN* 유전자를 유전자적중된 쥐(knockout mice) 실험에서 시냅스 전달(basal synaptic transmission)과 시냅스 성숙에 결함이 생기는 것을 확인하여 이들 유전자가 시냅스 기능에 중요하다는 것을 확인하였고, 이들 관련 유전자 변이를 도입한 유전자조작 쥐(transgenic mice)에서 autism-like 표현형이 관찰되어 신경발달 장애에서 *NLGN*과 *NRXN*의 중요성이 강조되고 있다.[36]

이와 같이 인간에게서 확인되고 있는 유전자 변이는 *NLGN*과 *NRXN*의 시냅스 생성과 관련된 기능을 와해시키게 된다. 즉, 시냅스가 왕성히 생성되어야 할 시기에 시냅스 생성이 덜 이루어지거나 혹은 잘못된 시냅스 연결이 이루어지게 되어 신경 회로(neural circuit)가 무너져 정상적인 신호 전달이 이루어지지 못하게 될 가능성이 높다. ASD의 발병 원인 중 하나가 이것일 가능성이 있다고 여러 연구자들이 생각하고 있다. 그러나 시냅스에서의 변화가 전체 신경 회로에 미치는 영향은 매우 다양하게 나타날 수 있고 같은 단백질의 이상이라도 각 뇌 부위마다 다르게 영향을 미칠 수 있기 때문에 질환과 연결시킬 때에는 다방면에서 조심스러운 접근이 필요하다.[37]

2. Netrin-G ligand and netrin-G

Netrin-G ligand(이하 NGL)는 netrin-G와 상호작용하는 시냅스 접착 단백질으로써 NGL-1, NGL-2, NGL-3가 있고 netrin-G는 서로 구조가 유사한 2개 종류가 있는 glycosyl phosphatidyl-inositol(이하 GPI)-anchored 단백질이다. NGL은 공통적으로 세포외 부위에 leucine-rich repeat 도메인과 C2-type immunoglobulin(이하 Ig) 도메인을 가지고 있고 세포내 부위 말단에는 PDZ 도메인 결합 부위를 가지고 있어 *NLGN*과 같이 구조 단백질인 PSD-95와 결합하고 있다.[38]

NGL-1은 처음으로 netrin-G1의 결합 대상(binding partner)으로 발견되었고,[39] 이후 NGL-2가 netrin-G2와 선택적으로 상호작용하고 있다는 것이 발견되었다.[2] 특징적인 것은 netrin-G1과 netrin-G2가 신경 세포 상에서 서로 겹치지 않고 독자적인 위치에 발현되고 있고 NGL-1, NGL-2와도 선택적으로 상호작용하고 있다.[40] 이는 이들이 뇌에서 특정한 신경 회로(neuronal circuit)를 형성하는데 기여하고 있다는 것을 시사한다.

NGL-netrin-G 상호작용 또한 시냅스 형성에 기여할 것으로 여겨지고 있다. Mixed-culture assay에서 NGL-2를 발현하는 비신경 세포가 연접하는 신경 세포의 축삭에서 시냅스전 분화가 유도되었고, RNA interference를 이용하여 NGL-2 유전자를 knockdown시켰을 때 억제성 시냅스는 정상이나 흥분성 시냅스의 수와 기능만 선택적으로 감소하였다.[2] 이것은 NGL-2가 netrin-G2를 통하여 시냅스전 단백질들을 모으고, 세포내 부위에서 PSD-95와의 결합을 통하여 시냅스후 단백질들을 모아 흥분성 시냅스의 형성을 조절한다는 것을 시사한다.

흥미롭게도 NGL-3는 NGL-1, NGL-2와 달리 netrin-G family와 상호작용하지 않고 receptor tyrosine phosphatase인 leukocyte common antigen-related(이하 LAR)와 선택적으로 상호작용하고 있다.[41)42] LAR는 이전까지 신경가지 발달(neurite outgrowth)을 조절하고 흥분성 시냅스의 발달과 유지에 중요한 것으로 알려져 있다.[43)44] NGL-3-LAR 상호작용은 다른 NGL family와 같이 mixed-culture assay를 통해 시냅스 형성에 기능할 것이라고 알려져 있다.[41] 이러한 기전은 NGL-3가 중요한 시냅스후 단백질인 PSD-95, NMDA 수용체, AMPA 수용체 등을 시냅스 연접 부위로 모아 시냅스후 분화를 유도하고, 시냅스전 쪽에서는 시냅스전 active zone 단백질인 RIM, ELKS/ERC와 직접적으로 상호작용하고 있는 Liprin-α를 LAR가 시냅스 연접 부위로 모아 시냅스 소낭이 기능할 수 있도록 시냅스전 분화를 유도할 것으로 생각된다.[38)45)46]

Netrin-G와 NGL은 여러 정신 질환 및 신경 질환과 연관되어 있다고 알려져 있다. Single neucleotide polymorphism(이하 SNP) 연구를 통해 각각 염색체 1p13.3과 9q34에 위치한 netrin-G1(이하 *NTNG1*), netrin-G2(이하 *NTNG2*) 유전자가 정신분열병과 연관되어 있음을 밝혔다.[47)48] 또한 정신분열병과 양극정 장애 환자

의 뇌에서 netrin-G1, netrin-G2의 mRNA 발현량이 감소되어 있었다.[47)49)]

Netrin-G1은 드물긴 하나 Rett syndrome과도 연관되어 있다고 알려져 있다. Rett syndrome은 5개월경까지 정상적인 발달을 보이다가 이후 목적 있는 손 운동의 상실, 와해된 사회적 접촉, 상동증적 손 운동 등을 보이는 질환으로 methylation-dependent 전사 조절자(transcriptional regulator)인 methyl-CpG-binding protein을 만드는 *MECP2* 유전자의 변이가 원인으로 알려져 있다.[50)] 최근 염색체 1번과 7번 사이의 염색체 균형 전좌(balanced chromosomal translocation)에 의한 netrin-G1의 이상이 비전형 Rett syndrome을 가진 환자에서 발견되었다.[51)] 그러나 다른 연구에서는 확인되지 않아 매우 드문 원인일 것으로 생각되고 있다.[52)]

NGL-1은 선천성 청각 이상과 관련된 단백질인 whirlin과 상호작용하고 있어 이와 관련되어 있을 것으로 생각되고 있고,[53)54)] 중추신경계 신경아세포(glial cell) 기원인 신경아교종(glioma)의 억제가 NGL-2와 연관되어 있다고 보고되었다.[55)]

3. Cadherin and protocadherin family

Cadherin(이하 CDH)과 protocadherin(이하 PCDH) families는 서로 다른 영역에서 발현되면서 특정한 부위에서 시냅스 형성과 관련되어 있는 단백질로 알려져 있다.[56)] 이 중 대표적인 N-Cadherin(CDH2)은 흥분성 시냅스와 억제성 시냅스 형성 모두에 연관되어 있다고 알려져 있고 protocadherin 또한 전형적인 cadherin들과 함께 특정한 시냅스를 형성하는데 기여하고 있다.[57)58)]

최근 연구에서 cadherin families 중 *PCDH9* 유전자와 *CDH18* 유전자에서의 copy number variation(이하 CNV)과 *de novo* 전좌가 ASD 환자에게서 발견되었다.[29)] 특히, 큰 규모의 유전체 연관 연구에서 *CDH9*과 *CDH10* 사이에 6개의 SNP가 강하게 연관되어 있음을 발견하여 cadherin이 ASD의 pathogenesis와 관련되어 있는 CAM으로 주목 받고 있다.[59)]

4. Shank3

Shank3(ProSAP2라고도 함)은 PSD에 풍부히 존재하는 구조 단백질인 Shank family 중 하나로 시냅스 접착 단백질인 *NLGN*과 직접적으로 혹은 간접적으로 상호작용 하고 있다.[60)61)] Shank3는 여러 개의 단백질 상호작용 도메인을 가지고 있어서 여러 단백질들의 지지대 역할을 하고 있고, 글루타메이트 수용체와 액틴 조절 단백질(actin regulatory protein) 사이에 연결 역할을 하고 있어 수상돌기 형성(spine morphogenesis)과 시냅스 가소성에 중요한 기능을 담당하고 있다.[62)]

해마 신경 세포 배양(cultured hippocampal neuron)에서 RNA interference를 이용하여 Shank3를 knockdown 시켰을 때 수상돌기 가시의 수가 줄어들고 다시 무극 소뇌 신경 세포(aspiny cerebellar neuron)에서 Shank3를 과발현시키면 정상적인 시냅스를 가진 수상돌기 가시가 유도되었다.[63)] 이러한 실험 결과들은 Shank3가 기능할 수 있는 시냅스 형성에 중요하다는 것을 의미한다.

Shank3가 정신과적 질환에 의미를 갖기 시작한 것은 22q13.3 결실 증후군 때문이었다. 이 질환은 Phelan-McDermid syndrome이라 불리는데 염색체 내 결실로 인해 전반적인 발달 지연, 근긴장저하, 두드러진 언어 능력의 지연 및 소실, 자폐 행동과 신체 변형이 특징적이다.[64)65)] Shank3는 이 질환에서 보이는 지능 저하와 언어 능력 장애를 유발하는 것으로 알려져 있다.[66)]

자폐 행동 또한 Shank3의 변이과 관련되어 있다. 한 유전자 연구에서 ASD를 앓고 있는 세 가족을 조사한 결과, Shank3의 유전자 변형으로 인한 발현 감소가 중요한 인자인 것으로 밝혀졌다.[6)] 이는 Shank3의 발현이 정상보다 줄어들어 기능을 못하거나 정상적으로 기능하지 못하는 Shank3가 발현되는 것과 같이 발현량이 적절한 정도로 유지되는 것이 중요하다는 것을 시사한다. 특히 Shank3는 ASD와 연관되어 있다고 알려져 있는 *NLGN*과 상호작용하고 있기 때문에 그 중요성은 더욱 강조된다.

5. GKAP3

GKAP3(SAPAP3라고도 함)는 PSD-95, Shank와 상호작용하고 있는 구조 단백질로 흥분성 시냅스에 존재하고 있다.[67)] GKAP family는 4종류의 단백질로 구성되어 모두 글루타메이트 수용체와 신호 단백질의 수송 및 위치 배열에 관여하고 있는 중요한 단백질로 알려져 있다.[68)]

GKAP3 유전자가 결실된 쥐를 이용한 실험에서 불안와 강박적인 몸치장(compulsive grooming behavior)으로 인해 피부 손상을 보이며 강박장애와 같은 증상을 보였다. 또한 이러한 행동들은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor)에 의

Table 1. Synaptic adhesion molecules and scaffold proteins related with psychiatric disorders

Gene	Name	Chromosomal locus	Phenotype	Category	References
NRXN1	Neurexin1	2p16.3	ASD, Schizophrenia	Synaptic adhesion molecules	27-30), 35)
NLGN3	Neuroligin3	Xq13.1	ASD	Synaptic adhesion molecules	31)32)
NLGN4	Neuroligin4	Xp22.32-p22.31	ASD, ID, Tourette syndrome	Synaptic adhesion molecules	33)34)
NTNG1	Netrin-G1	1p13.3	Schizophrenia, bipolar disorder, Rett syndrome	Synaptic adhesion molecules	47-49), 51)52)
NTNG2	Netrin-G2	9q34	Schizophrenia, bipolar disorder	Synaptic adhesion molecules	47), 49)
PCDH9	Protocadherin 9	13q21.32	ASD	Synaptic adhesion molecules	29)
CDH18	Cadherin 18	5p14.3	ASD	Synaptic adhesion molecules	29)
SHANK3	Shank3	22q13.3	ASD	Scaffold protein	6), 64-66)
DLGAP1	GKAP3/SAPAP3	1p35	OCD	Scaffold protein	69)70)

ASD : autism spectrum disorder, ID : intellectual disability, OCD : obsessive-compulsive disorder

해서 줄어들었다.[69] 이 연구를 통해 GKAP3가 강박장애 관련 증상들에서 중요한 역할을 할 것으로 시사되고 있다. 최근 시행된 유전자 연구에서는 GKAP3 유전자가 강박행동과 관련되어 있다고 보고하였다.[70]

지금까지 GKAP3와 강박장애 관련된 연구가 많이 진행되지는 못했지만 위와 같은 연구들은 GKAP3가 강박장애에 중요한 인자로 작용할 것을 시사하고 있다.

결 론

최근 시냅스 생성과 관련된 시냅스 접착 단백질과 구조 단백질의 분자적 기전이 자세히 밝혀지고 있고 이와 더불어 여러 정신과적 질환에서 이들 유전자의 이상이 보고되면서 시냅스 생성의 중요성이 부각되고 있다. 본 종설에서는 시냅스 생성과 관련된 분자적 기전 및 단백질들을 소개하고 이들의 변이로 인한 정신과적 질환을 설명하였다(표 1). 여기서 소개된 neuroligin−neurexin, NGL−Netrin−G/NGL3−LAR, cadherin, Shank3, GKAP3 이외에도 다양한 시냅스 접착 단백질과 구조 단백질들이 임상적 의의를 가지고 있다. 가장 기본적인 신경구조인 시냅스를 이해하고 시냅스 생성과 관련된 기전을 밝히는 것은 ASD를 포함한 신경발달장애, 정신분열병, 기분장애, 중독 등 여러 정신 질환의 원인 및 치료를 찾는데 중요한 초석이 될 것이다.

중심 단어 : 시냅스 접착 단백질 · 구조 단백질 · 시냅스 · 자폐스펙트럼장애.

■ The author has no financial conflicts of interest.

참고문헌

1. **Dalva MB, McClelland AC, Kayser MS.** Cell adhesion molecules: signalling functions at the synapse. Nat Rev Neurosci 2007;8:206-220.
2. **Kim S, Burette A, Chung HS, Kwon SK, Woo J, Lee HW, et al.** NGL family PSD-95-interacting adhesion molecules regulate excitatory synapse formation. Nat Neurosci 2006;9:1294-1301.
3. **Kim E, Sheng M.** The postsynaptic density. Curr Biol 2009;19:R723-R724.
4. **Brose N, O'Connor V, Skehel P.** Synaptopathy: dysfunction of synaptic function? Biochem Soc Trans 2010;38:443-444.
5. **Betancur C, Sakurai T, Buxbaum JD.** The emerging role of synaptic cell-adhesion pathways in the pathogenesis of autism spectrum disorders. Trends Neurosci 2009;32:402-412.
6. **Durand CM, Betancur C, Boeckers TM, Bockmann J, Chaste P, Fauchereau F, et al.** Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. Nat Genet 2007;39:25-27.
7. **McAllister AK.** Dynamic aspects of CNS synapse formation. Annu Rev Neurosci 2007;30:425-450.
8. **Waites CL, Craig AM, Garner CC.** Mechanisms of vertebrate synaptogenesis. Annu Rev Neurosci 2005;28:251-274.
9. **Li Z, Sheng M.** Some assembly required: the development of neuronal synapses. Nat Rev Mol Cell Biol 2003;4:833-841.
10. **Valtschanoff JG, Weinberg RJ.** Laminar organization of the NMDA receptor complex within the postsynaptic density. J Neurosci 2001;21:1211-1217.

11. **Petersen JD, Chen X, Vinade L, Dosemeci A, Lisman JE, Reese TS.** Distribution of postsynaptic density (PSD)-95 and Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II at the PSD. J Neurosci 2003;23:11270-11278.
12. **Brose N.** Synaptogenic proteins and synaptic organizers: "many hands make light work". Neuron 2009;61:650-652.
13. **Aoto J, Chen L.** Bidirectional ephrin/Eph signaling in synaptic functions. Brain Res 2007;1184:72-80.
14. **Craig AM, Kang Y.** Neurexin-neuroligin signaling in synapse development. Curr Opin Neurobiol 2007;17:43-52.
15. **Gerrow K, El-Husseini A.** Cell adhesion molecules at the synapse. Front Biosci 2006;11:2400-2419.
16. **Tai CY, Kim SA, Schuman EM.** Cadherins and synaptic plasticity. Curr Opin Cell Biol 2008;20:567-575.
17. **Yamagata M, Sanes JR, Weiner JA.** Synaptic adhesion molecules. Curr Opin Cell Biol 2003;15:621-632.
18. **Ullrich B, Ushkaryov YA, Südhof TC.** Cartography of neurexins: more than 1000 isoforms generated by alternative splicing and expressed in distinct subsets of neurons. Neuron 1995;14:497-507.
19. **Ushkaryov YA, Südhof TC.** Neurexin III alpha: extensive alternative splicing generates membrane-bound and soluble forms. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:6410-6414.
20. **Friedman HV, Bresler T, Garner CC, Ziv NE.** Assembly of new individual excitatory synapses: time course and temporal order of synaptic molecule recruitment. Neuron 2000;27:57-69.
21. **Gerrow K, Romorini S, Nabi SM, Colicos MA, Sala C, El-Husseini A.** A preformed complex of postsynaptic proteins is involved in excitatory synapse development. Neuron 2006;49:547-562.
22. **Hata Y, Butz S, Südhof TC.** CASK: a novel dlg/PSD95 homolog with an N-terminal calmodulin-dependent protein kinase domain identified by interaction with neurexins. J Neurosci 1996;16:2488-2494.
23. **Biederer T, Südhof TC.** Mints as adaptors. Direct binding to neurexins and recruitment of munc18. J Biol Chem 2000;275:39803-39806.
24. **Graf ER, Zhang X, Jin SX, Linhoff MW, Craig AM.** Neurexins induce differentiation of GABA and glutamate postsynaptic specializations via neuroligins. Cell 2004;119:1013-1026.
25. **Scheiffele P, Fan J, Choih J, Fetter R, Serafini T.** Neuroligin expressed in nonneuronal cells triggers presynaptic development in contacting axons. Cell 2000;101:657-669.
26. **Nam CI, Chen L.** Postsynaptic assembly induced by neu-rexin-neuroligin interaction and neurotransmitter. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:6137-6142.
27. **Feng J, Schroer R, Yan J, Song W, Yang C, Bockholt A, et al.** High frequency of neurexin 1beta signal peptide structural variants in patients with autism. Neurosci Lett 2006;409:10-13.
28. **Kim HG, Kishikawa S, Higgins AW, Seong IS, Donovan DJ, Shen Y, et al.** Disruption of neurexin 1 associated with autism spectrum disorder. Am J Hum Genet 2008;82:199-207.
29. **Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, et al.** Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. Am J Hum Genet 2008;82:477-488.
30. **Yan J, Noltner K, Feng J, Li W, Schroer R, Skinner C, et al.** Neurexin 1alpha structural variants associated with autism. Neurosci Lett 2008;438:368-370.
31. **Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, et al.** Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. Nat Genet 2003;34:27-29.
32. **Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Blanc R, David A, Moizard MP, et al.** X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. Am J Hum Genet 2004;74:552-557.
33. **Macarov M, Zeigler M, Newman JP, Strich D, Sury V, Tennenbaum A, et al.** Deletions of VCX-A and NLGN4: a variable phenotype including normal intellect. J Intellect Disabil Res 2007;51:329-333.
34. **Lawson-Yuen A, Saldivar JS, Sommer S, Picker J.** Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome. Eur J Hum Genet 2008;16:614-618.
35. **Kirov G, Gumus D, Chen W, Norton N, Georgieva L, Sari M, et al.** Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. Hum Mol Genet 2008;17:458-465.
36. **Tabuchi K, Blundell J, Etherton MR, Hammer RE, Liu X, Powell CM, et al.** A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. Science 2007;318:71-76.
37. **Südhof TC.** Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. Nature 2008;455:903-911.
38. **Woo J, Kwon SK, Kim E.** The NGL family of leucine-rich repeat-containing synaptic adhesion molecules. Mol Cell Neurosci 2009;42:1-10.
39. **Lin JC, Ho WH, Gurney A, Rosenthal A.** The netrin-G1 ligand NGL-1 promotes the outgrowth of thalamocortical axons. Nat Neurosci 2003;6:1270-1276.
40. **Nakashiba T, Nishimura S, Ikeda T, Itohara S.** Complementary expression and neurite outgrowth activity of netrin-G subfamily members. Mech Dev 2002;111:47-60.
41. **Woo J, Kwon SK, Choi S, Kim S, Lee JR, Dunah AW, et al.** Trans-synaptic adhesion between NGL-3 and LAR regulates the formation of excitatory synapses. Nat Neurosci 2009;12:428-437.
42. **Kwon SK, Woo J, Kim SY, Kim H, Kim E.** Trans-synaptic Adhesions between Netrin-G Ligand-3 (NGL-3) and Receptor Tyrosine Phosphatases LAR, Protein-tyrosine Phosphatase delta (PTP delta), and PTP sigma via Specific Domains Regulate Excitatory Synapse Formation. J Biol Chem 2010;285:13966-13978.
43. **Stryker E, Johnson KG.** LAR, liprin alpha and the regulation of active zone morphogenesis. J Cell Sci 2007;120:3723-3728.

44. **Dunah AW, Hueske E, Wyszynski M, Hoogenraad CC, Jaworski J, Pak DT, et al.** LAR receptor protein tyrosine phosphatases in the development and maintenance of excitatory synapses. Nat Neurosci 2005;8:458-467.
45. **Ko J, Na M, Kim S, Lee JR, Kim E.** Interaction of the ERC family of RIM-binding proteins with the liprin-alpha family of multidomain proteins. J Biol Chem 2003; 278:42377-42385.
46. **Ohtsuka T, Takao-Rikitsu E, Inoue E, Inoue M, Takeuchi M, Matsubara K, et al.** Cast: a novel protein of the cytomatrix at the active zone of synapses that forms a ternary complex with RIM1 and munc13-1. J Cell Biol 2002;158:577-590.
47. **Aoki-Suzuki M, Yamada K, Meerabux J, Iwayama-Shigeno Y, Ohba H, Iwamoto K, et al.** A family-based association study and gene expression analyses of netrin-G1 and -G2 genes in schizophrenia. Biol Psychiatry 2005; 57:382-393.
48. **Ohtsuki T, Horiuchi Y, Koga M, Ishiguro H, Inada T, Iwata N, et al.** Association of polymorphisms in the haplotype block spanning the alternatively spliced exons of the NTNG1 gene at 1p13.3 with schizophrenia in Japanese populations. Neurosci Lett 2008;435:194-197.
49. **Eastwood SL, Harrison PJ.** Decreased mRNA expression of netrin-G1 and netrin-G2 in the temporal lobe in schizophrenia and bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 2008;33:933-945.
50. **Chahrour M, Zoghbi HY.** The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. Neuron 2007;56:422-437.
51. **Borg I, Freude K, Kübart S, Hoffmann K, Menzel C, Laccone F, et al.** Disruption of Netrin G1 by a balanced chromosome translocation in a girl with Rett syndrome. Eur J Hum Genet 2005;13:921-927.
52. **Archer HL, Evans JC, Millar DS, Thompson PW, Kerr AM, Leonard H, et al.** NTNG1 mutations are a rare cause of Rett syndrome. Am J Med Genet A 2006;140: 691-694.
53. **Holme RH, Kiernan BW, Brown SD, Steel KP.** Elongation of hair cell stereocilia is defective in the mouse mutant whirler. J Comp Neurol 2002;450:94-102.
54. **Delprat B, Michel V, Goodyear R, Yamasaki Y, Michalski N, El-Amraoui A, et al.** Myosin XVa and whirlin, two deafness gene products required for hair bundle growth, are located at the stereocilia tips and interact directly. Hum Mol Genet 2005;14:401-410.
55. **Wu M, Huang C, Gan K, Huang H, Chen Q, Ouyang J, et al.** LRRC4, a putative tumor suppressor gene, requires a functional leucine-rich repeat cassette domain to inhibit proliferation of glioma cells in vitro by modulating the extracellular signal-regulated kinase/protein kinase B/nuclear factor-kappaB pathway. Mol Biol Cell 2006;17:3534-3542.
56. **Arikkath J, Reichardt LF.** Cadherins and catenins at synapses: roles in synaptogenesis and synaptic plasticity. Trends Neurosci 2008;31:487-494.
57. **Benson DL, Tanaka H.** N-cadherin redistribution during synaptogenesis in hippocampal neurons. J Neurosci 1998; 18:6892-6904.
58. **Weiner JA, Wang X, Tapia JC, Sanes JR.** Gamma protocadherins are required for synaptic development in the spinal cord. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:8-14.
59. **Wang K, Zhang H, Ma D, Bucan M, Glessner JT, Abrahams BS, et al.** Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. Nature 2009; 459:528-533.
60. **Meyer G, Varoqueaux F, Neeb A, Oschlies M, Brose N.** The complexity of PDZ domain-mediated interactions at glutamatergic synapses: a case study on neuroligin. Neuropharmacology 2004;47:724-733.
61. **Sheng M, Hoogenraad CC.** The postsynaptic architecture of excitatory synapses: a more quantitative view. Annu Rev Biochem 2007;76:823-847.
62. **Boeckers TM.** The postsynaptic density. Cell Tissue Res 2006;326:409-422.
63. **Roussignol G, Ango F, Romorini S, Tu JC, Sala C, Worley PF, et al.** Shank expression is sufficient to induce functional dendritic spine synapses in aspiny neurons. J Neurosci 2005;25:3560-3570.
64. **Cusmano-Ozog K, Manning MA, Hoyme HE.** 22q13.3 deletion syndrome: a recognizable malformation syndrome associated with marked speech and language delay. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2007;145C:393-398.
65. **Wilson HL, Wong AC, Shaw SR, Tse WY, Stapleton GA, Phelan MC, et al.** Molecular characterisation of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms. J Med Genet 2003;40:575-584.
66. **Bonaglia MC, Giorda R, Borgatti R, Felisari G, Gagliardi C, Selicorni A, et al.** Disruption of the ProSAP2 gene in a t(12;22)(q24.1;q13.3) is associated with the 22q13.3 deletion syndrome. Am J Hum Genet 2001;69:261-268.
67. **Kim E, Naisbitt S, Hsueh YP, Rao A, Rothschild A, Craig AM, et al.** GKAP, a novel synaptic protein that interacts with the guanylate kinase-like domain of the PSD-95/SAP90 family of channel clustering molecules. J Cell Biol 1997;136:669-678.
68. **Funke L, Dakoji S, Bredt DS.** Membrane-associated guanylate kinases regulate adhesion and plasticity at cell junctions. Annu Rev Biochem 2005;74:219-245.
69. **Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding JD, et al.** Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. Nature 2007;448:894-900.
70. **Bienvenu OJ, Wang Y, Shugart YY, Welch JM, Grados MA, Fyer AJ, et al.** Sapap3 and pathological grooming in humans: Results from the OCD collaborative genetics study. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2009; 150B:710-720.