



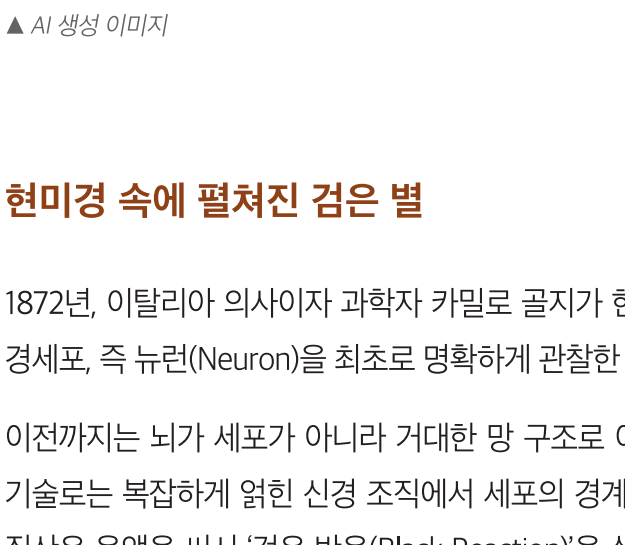
우수성과

기억의 단위인 시냅스의 형성과 변화를 살아있는 동물의 뇌에서 실시간으로 관찰 및 분석 영상기술 개발



연구자

허원도 (KAIST 생명과학과 교수)

우주에서 가장 복잡한 물체,
뇌의 비밀을 풀다

▲ AI 생성 이미지

The human brain is a very complicated organ, more complex than anything we have ever studied.

(인간의 뇌는 매우 복잡한 기관이다. 우리가 연구했던 그 어떤 것보다도 더.)

- 칼 세이건, 1977년 쓴 저서 <에덴의 용>에서

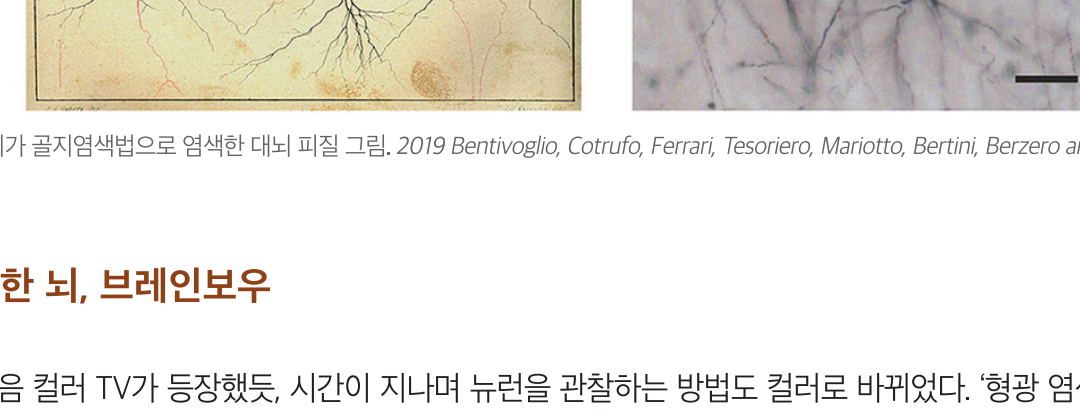
현미경 속에 펼쳐진 검은 별

1872년, 이탈리아의 의사이자 과학자 카밀로 골지가 현미경 속에서 검은 별처럼 펼쳐진 세포를 발견했다. 인류가 신경세포, 즉 뉴런(Neuron)을 최초로 명확하게 관찰한 순간이었다.

이전까지는 뇌가 세포가 아니라 거대한 망 구조로 이루어져 있다는 '망상설'이 지배적이었다. 당시 현미경과 염색 기술로는 복잡하게 얽힌 신경 조직에서 세포의 경계를 구별하기 어려웠기 때문이다. 이에 골지는 종크로산칼륨과 질산은 용액을 써서 '검은 반응(Black Reaction)'을 실험했는데, 이 반응에서는 극히 일부 뉴런만 검게 염색됐다. 현미경 속에서 검치는 뉴런들 중 딱 하나의 뉴런만 뚜렷한 형태로 볼 수 있게 된 것이다. 이후 스페인의 신경해부학자 산티아고 라몬 이 카할은 이 염색법을 정교하게 발전시켰다. 이 공로로 골지와 카할, 두 과학자는 1906년 노벨 생리·의학상을 공동 수상하게 된다. 당시 노벨 위원회 위원장이었던 카롤리 예크만은 시상 연설에서 "골지 박사가 개발한 방법은 신경계 연구에 있어 가장 중요한 도구가 되었다"며 "이 방법은 신경계의 지도를 그리는 데 근본적인 변화를 가져왔다"고 말했다.

하지만 아이러니하게도 두 과학자는 신경계의 기본 구조에 대한 견해가 달랐다. 골지는 자신이 발명한 염색법을 통해 뉴런들이 여전히 연결된 '망상 구조'를 이룬다고 믿었다. 반면 카할은 이들이 분리된 개별 단위라는 확신을 가졌다. 1906년 노벨상 시상식 연단에서조차 두 사람은 이 문제로 팽팽하게 대립했다. 하지만 누가 옳았는지는 당시 현미경의 해상도로 완전히 결론을 내릴 수 없었다.

이 길고 길었던 논쟁은 수십 년 뒤에야 종지부를 찍었다. 1950년대 전자 현미경이 개발되면서 과학자들은 마침내 뉴런과 뉴런 사이 '시냅스'에 미세한 틈이 있고, 신경세포들이 실제로 물리적으로 분리되어 있다는 카할의 주장이 옳았음을 확인한 것이다. 이로써 우리가 지금은 당연히 받아들이는 '뉴런 학설'이 현대 신경과학의 기본 원리로 자리를 잡게 됐다.

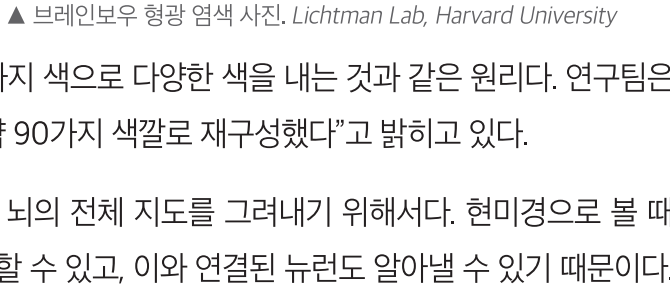


▲ 1885년 골지가 골지염색법으로 염색한 대뇌 피질 그림, 2019 Bentivoglio, Cotrufo, Ferrari, Tesoriero, Mariotto, Bertini, Berzero and Mazzarello

알록달록한 뇌, 브레인보우

흑백 TV 다음 컬러 TV가 등장했듯, 시간이 지나며 뉴런을 관찰하는 방법도 컬러로 바뀌었다. '형광 염색법'이 나온 덕분이다. 형광 단백질은 특정 파장의 빛을 쏘여주면 스스로 빛을 내는 단백질이다. 예를 들어 뉴런에만 있는 단백질에 형광 단백질이 결합하도록 만들면, 뉴런에만 색을 입힐 수 있다. 게다가 특정 뉴런만 염색하는 것도 가능하다. 골지 염색법은 검은색만으로 뉴런 하나하나의 형태를 보여주었지만, 형광 염색법은 뉴런마다 다른 색을 내도록 만들 수도 있고, 그럼 뇌의 복잡한 배선을 알록달록하게 만들어 추적할 수 있다.

수십 가지의 색깔을 띠는 알록달록한 뇌를 관찰하는 것도 가능하다. 2007년 미국 하버드대 조슈아 세인스, 제프 리트만교수팀의 '브레인보우(Brainbow)' 연구가 그 예다. 브레인보우는 뇌를 뜻하는 '브레인'과 무지개를 뜻하는 '레인보우'의 합성어로, 뇌 속 뉴런을 수십 가지 색깔로 볼 수 있게 만드는 기술이다.

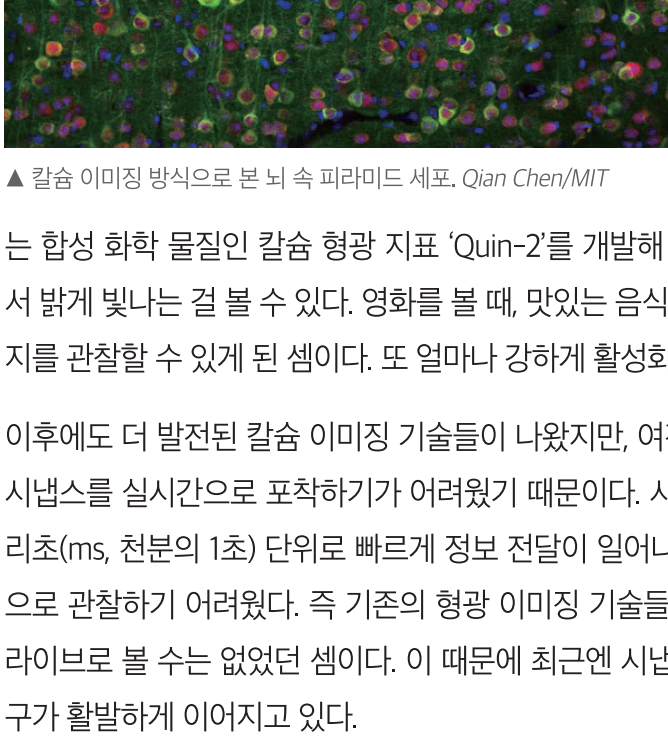


▲ 브레인보우 형광 염색 사진, Lichtman Lab, Harvard University

연구팀은 뉴런마다 빨강, 초록, 파랑 등 형광 단백질을 다양하게 조합해 발현하도록 하는 유전자 조작 마우스를 설계했다. 세 가지 색이 발현되는 정도에 따라 색 조합은 수십 가지에 달한다. TV나 모니터가 빨강, 초록, 파랑 세 가지 색으로 다양한 색을 내는 것과 같은 원리다. 연구팀은 논문에서 "소뇌엽에서 수백 개의 인접한 뉴런 축삭 등을 약 90가지 색깔로 재구성했다"고 밝히고 있다.

뉴런 하나 보는데 왜 이렇게 많은 색깔이 필요할까? 그건 뇌의 전체 지도를 그려내기 위해서다. 현미경으로 볼 때 10개의 뉴런이 겹쳐 보이더라도 색깔이 모두 다르면 구별할 수 있고, 이와 연결된 뉴런도 알아낼 수 있기 때문이다. 또 이렇게 뉴런과 뉴런 사이 연결을 알아내다 보면 뇌의 전체 지도를 추적해 낼 수 있다.

뇌가 활약할 때 빛나는 실험



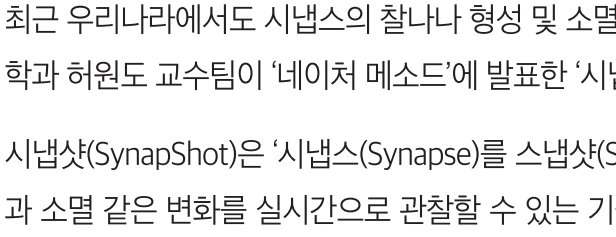
▲ 칼슘 이미징 방식으로 본 뇌 속 피라미드 세포, Qian Chen/MIT

하지만 뇌의 지도를 밝혀내더라도 어떤 뉴런이 어떤 상황에서 실제로 활성화되는지까지 알기는 상당히 어렵다. 이에 한편에선 연결된 뉴런들이 특정 순간에 활성화하는 지 직접 확인하기 위한 이미징 기술 연구에 매진했다. 그 예가 칼슘 이온 농도의 변화를 보는 이미징 기술이다.

뉴런은 '전기 신호'와 '신경전달물질'이라는 화학 물질로 신호를 전달한다. 뉴런의 머리 부분에서 꼬리 부분까지는 전기 신호로, 한 뉴런에서 다음 뉴런으로는 화학 물질을 방출한다. 이때 뉴런의 머리(세포체)에서 꼬리(축삭)까지 전기 신호가 전달되면, 꼬리 쪽 뉴런 안쪽으로 칼슘 이온이 쏟아져 들어온다. 그럼 화학 물질이 다음 뉴런으로 방출되며 다음 신호를 이어간다. 1980년, 로저 첸 박사는 여기서 칼슘 이온에 집중했다. 칼슘 이온에 반응하는 합성 화학 물질인 칼슘 형광 지표 'Quin-2'를 개발해 뉴런에 주입한 것이다. 그럼 활성화된 뉴런만 현미경 속에서 밝게 빛나는 걸 볼 수 있다. 영화를 볼 때, 맛있는 음식을 먹을 때, 조깅을 할 때 어떤 뉴런들이 동시에 활성화되는 지를 관찰할 수 있게 된 셈이다. 또 얼마나 강하게 활성화되는지 빛의 세기를 통해 정량적으로 분석할 수도 있다.

이후에도 더 발전된 칼슘 이미징 기술들이 나왔지만, 여전히 뇌의 비밀을 풀기엔 한계가 있었다. 뉴런과 뉴런 사이, 시냅스를 실시간으로 포착하기가 어려웠기 때문이다. 시냅스는 뉴런이 정보를 전달하는 핵심 장소인데, 여기서 밀리초(ms, 천분의 1초) 단위로 빠르게 정보 전달이 일어나는 탓이다. 또 시냅스가 생기거나 사라지는 과정도 실시간으로 관찰하기 어려웠다. 즉 기존의 형광 이미징 기술들은 시냅스의 구조나 활동을 정지 화면으로 볼 수 있었지만 라이브로 볼 수는 없었던 셈이다. 이 때문에 최근엔 시냅스의 찰나 형성 및 소멸 과정을 실시간으로 포착하려는 연구가 활발하게 이어지고 있다.

오랜 한계를 깨뜨린 '시냅샷'



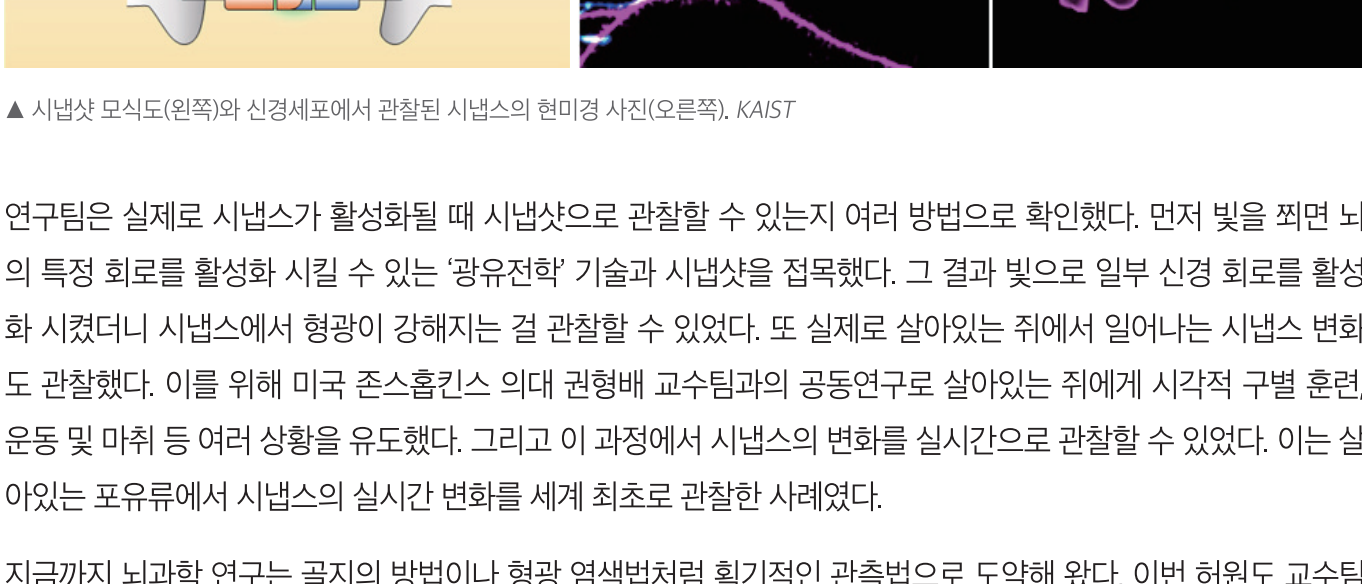
▲ 시냅스를 나타낸 그림, 위키미디어

과학자들이 시냅스의 '찰나'를 포착하기 위해 애쓰는 데는 이유가 있다. 시냅스가 단순히 정보를 전달하는 통로를 넘어, 기억과 학습, 그리고 모든 뇌 질환의 핵심 열쇠를 쥐고 있기 때문이다.

우리가 무언가를 새로 배우거나 기억할 때, 뇌 속에서는 새로운 시냅스가 만들어지거나 기존의 시냅스 연결이 강해진다. 이를 '시냅스 가소성'이라고 하는데, 이 가소성을 관찰한다는 건 곧 '기억이 저장되는 순간'을 현미경으로 보는 것과 같은 셈이다. 한편 알츠하이머병이나 파킨슨병, 자폐 스펙트럼 장애와 같은 대부분의 뇌 질환은 뉴런 자체가 죽기 한참 전에 이미 시냅스 기능에 문제가 생긴다. 그렇기 때문에 시냅스의 형성, 소멸, 변화 과정을 실시간으로 볼 수 있다면, 질병이 시작되는 초기 메커니즘을 규명하고 결정적인 치료 표적을 찾을 수 있을 것이다.

최근 우리나라에서도 시냅스의 찰나나 형성 및 소멸을 실시간으로 볼 수 있는 연구가 등장했다. 바로 KAIST 생명과학과 허원도 교수팀이 '네이처 메소드'에 발표한 '시냅샷' 기술이다.

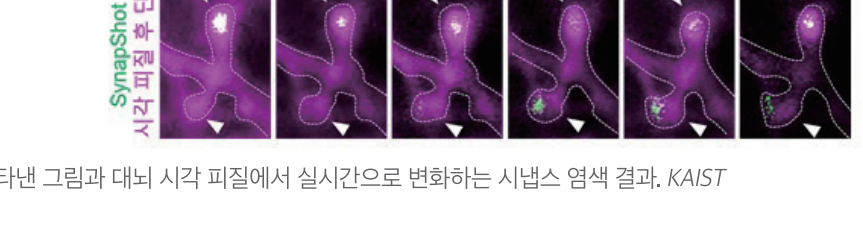
시냅샷(SynapShot)은 '시냅스(Synapse)를 시냅샷(Snapshot) 찍듯 관찰한다'는 뜻으로, 세계 최초로 시냅스의 형성과 소멸 같은 변화를 실시간으로 관찰할 수 있는 기술이다. 연구팀은 두 뉴런이 시냅스로 연결됐을 때만 형광을 내는 '이합체 의존 형광단백질(ddFP)'을 활용했다. 이 단백질을 활용하면 여러 색깔을 활용할 수도 있다. 연구팀은 초록과 빨강 형광을 띠는 시냅샷을 디자인해서 한 뉴런에 서로 다른 두 개의 뉴런이 연결되는 과정에서 서로 다른 시냅스를 구별했다. 예를 들어 A 뉴런에 연결된 B 뉴런은 초록색을, C 뉴런은 빨간색을 띠도록 만드는 식이다.



▲ 시냅샷 모식도(왼쪽)와 신경세포에서 관찰된 시냅스의 현미경 사진(오른쪽), KAIST

연구팀은 실제로 시냅스가 활성화될 때 시냅샷으로 관찰할 수 있는지 여러 방법으로 확인했다. 먼저 빛을 쬐면 뇌의 특정 회로를 활성화시킬 수 있는 '광유전학' 기술과 시냅샷을 접목했다. 그 결과 빛으로 일부 신경 회로를 활성화시켰더니 시냅스에서 형광이 강해지는 걸 관찰할 수 있었다. 또 실제로 살아있는 쥐에서 일어나는 시냅스 변화도 관찰했다. 이를 위해 미국 존스홉킨스 의대 권형배 교수팀과의 공동연구로 살아있는 쥐에게 시각적 구별 훈련, 운동 및 마취 등 여러 상황을 유도했다. 그리고 이 과정에서 시냅스의 변화를 실시간으로 관찰할 수 있었다. 이는 살아있는 포유류에서 시냅스의 실시간 변화를 세계 최초로 관찰한 사례였다.

지금까지 뇌과학 연구는 골지의 방법이나 형광 염색법처럼 획기적인 관측법으로 도약해 왔다. 이번 허원도 교수팀의 연구도 역동적으로 생기고 사라지는 시냅스를 실시간으로 관찰할 수 있는 가능성을 열었다는 점에서 주목받고 있다. 뇌과학 연구 분야의 연구 방법론에 또 하나의 혁신을 가져올 것으로 기대되기 때문이다. 실제로 이번 연구는 앞으로 파킨슨병, 치매, 우울증과 같은 뇌질환 치료제 개발은 물론 인공지능과 뉴로모픽 같은 미래 산업에도 활용될 수 있을 것으로 보인다.



▲ 시냅샷 실험 과정을 나타낸 그림과 대뇌 시각 피질에서 실시간으로 변화하는 시냅스 염색 결과, KAIST

《1》미니 인터뷰

Q 이번 연구성과가 갖는 가장 큰 의미는 무엇인가요?

A 시냅샷은 새로운 시냅스 센서를 하나 추가한 수준을 넘어, 학습 과정에서 시냅스가 미세하게 증가하고 줄어드는 변화를 시냅스 단위로 더 정밀하게 추적할 수 있게 해준다는 점에서 의미가 큼니다.

실제로 국내외의 여러 연구실에서 시냅샷을 써보고 싶다는 문의가 이어지고 있습니다. 또 논문 발표 이후 실제로 많은 연구실에 분양하기도 했고, 논문 발표 직후에는 Addgene에 시냅샷 유전자를 등록해 전 세계 연구자들이 자유롭게 사용할 수 있도록 공개했습니다. 단기적으로는 '질병치료'보다는 '질병의 이해'를 연구하는 데 큰 영향을 줄 것이라 기대합니다. 또한 중장기적으로는 뇌 질환 진행의 조기 지표를 찾아내는 데 기여할 거라고 생각합니다. 더불어 유전자 치료제, 약물, 광유전학 기반 치료 등 다양한 치료 후보의 효과와 정확한 작동 메커니즘을 생쥐 뇌 시냅스 수준에서 빠르게 판독하는 평가 체계를 구축하는 데에도 도움을 줄 거라고 기대합니다.

Q '살아있는 쥐'의 뇌 속 시냅스가 변화하는 모습을 처음 목격하셨을 때 어떤 기분이 드셨나요?

A 사실 처음 그 장면을 확인했을 때는 감탄보다도 "정말 되는구나"라는 안도감이 먼저였습니다. 수년 동안 센서를 설계하고, 세포와 뉴런에서 검증하고, 생체 내 조건 실험에서도 신호를 읽어내는 과정을 반복해 왔거든요. 그래서 살아 있는 쥐의 뇌에서 시냅스가 시간대 실제로 변하는 모습을 확인했을 때, 그동안의 노력이 결실을 얻는 기분이었습니다. 동시에 그 변화가 학습이나 질병과 어떻게 이어질지 생각하니 기대도 컸습니다. 무엇보다 이제는 '추정'이 아니라 '측정'으로 시냅스의 변화를 이야기할 수 있었다는 책임감도 함께 들었습니다.

Q '시냅샷'이라는 이름이 직관적이고 재미있습니다. 카메라로 스냅샷을 찍듯 시냅스를 찍는다는 의미인데, 앞으로 이 기술을 어디까지 더 발전시키고 싶으신가요?

A 시냅샷은 그 자체가 '완성품'이 아니라고 생각합니다. 그래서 뇌 기능을 분자·회로 수준에서 읽어내기 위한 플랫폼으로 확장하려 합니다.

시냅스 센서 기술뿐 아니라, 생체분자와 세포의 기능을 빛으로 정밀하게 제어하는 광유전학 기술, 그리고 mRNA의 기능을 빛으로 조절하고 돌연변이를 교정해 세포 기능을 회복시키는 연구를 지난 15년간 꾸준히 해 왔습니다. 현재는 이러한 광유전학 및 mRNA 기반 치료 기술을 실제 질병 치료로 연결하기 위해 생쥐 모델에서 전임상 연구를 진행하고 있습니다.

궁극적으로는 이 플랫폼들이 가까운 미래에 사람의 질병 치료로 이어질 수 있도록, 안전성과 효율을 높이는 후속 연구를 지속해 나갈 계획입니다.

Q 시냅샷으로 뇌 속에서 일어나는 어떤 과정을 또 관찰할 수 있게 될까요?

A 기억이 형성되는 과정에서 시냅스 신호가 시냅스별로 증가·감소·유지되 갈라지는 걸 볼 수 있다면, 또 학습과 연관된 시냅스 변화를 더 정밀하게 포착할 수 있다면 상당히 임팩트 있는 연구가 되리라 기대합니다. 향후에는 흥분성뿐 아니라 억제성 시냅스 등 다양한 연결 양상을 더 정밀하게 이미징 하는 연구를 공동연구로 진행할 계획입니다.

Q 이번 연구를 진행하는 과정에서 가장 결정적인 순간을 꼽는다면?

A 살아 있는 생쥐 뇌에서 시냅스 형성을 실시간 이미징 하는 것이 아주 힘들어 막혀있었는데, 해외 공동 연구로 해결할 수 있었습니다. 존스홉킨스 권형배 교수실험실에서 이 실험을 진행하면서 훌륭한 결과를 얻을 수 있었습니다. 앞으로도 도전과 협력을 바탕으로 연구에 매진해 뇌 질환 연구와 미래 기술 개발을 이어주는 핵심 플랫폼 기술로 성장시키고자 합니다.



▲ 연구에 함께 참여한 연구팀의 모습, KAIST

글 고선아(길음빛콘텐츠연구소 대표) 외
기획 한국과학기술기획평가원(김주희 외)

본 원고는 과학기술정보통신부가 선정된 2025 국가연구개발 우수성과 100선 최우수성과에 대한 이해를 돕고자 작성되었습니다.