

[에세이 본문]

응모 분야	노벨생리의학상
추천 대상자	Karl Deisseroth

뇌는 21세기의 핵심 연구 주제이다.

뇌를 제외하고는 인체의 신비를 말할 수 없다. 사람의 생각, 감정, 기능을 담당하는 뇌는 인간의 모든 창조적인 활동의 근원이라고 할 수 있다. 인체에서 가장 중요한 만큼 까다로운 기관인 뇌는 사람을 가장 사람답게 함에도 불구하고 그 복잡성 때문에 인간 스스로 이해하기 어려운 미지의 존재로 남아 있다. 2500여 년 전 히포크라테스가 뇌는 지능과 감정의 근원이라고 언급한 이후로 오랜 기간 동안 이를 뒷받침해 줄만한 특별한 발견은 없었다. 20세기 초에 와서야 뇌는 뉴런이라는 신경세포로 이루어져 있다는 것이 밝혀졌고 비로소 실증적인 뇌 연구가 시작될 수 있었다. 그 후로 뇌의 신비를 밝히기 위한 연구가 활발해지면서 뇌와 관련한 방법론적인 연구들은 대다수 노벨상의 영광을 얻고 있다. 특히 1970년대 이후 첨단 공학기술의 발전에 힘입어 뇌의 형태는 물론 기능까지도 영상으로 볼 수 있는 MRI, PET등이 개발되는 등 새로운 연구 기법들이 도입됨으로써 인류의 뇌에 대한 이해가 급격히 발전하였고 이에 따라 뇌의 중요성에 대한 인식도 점차 부각되고 있다.

특히 21세기에 들어 고령화 사회로 진입함에 따라 전 세계적으로 알츠하이머와 파킨슨병과 같은 퇴행성 뇌질환에 대한 관심이 부상하면서 세계 주요 국가들은 뇌 연구에 힘을 쏟고 있다. 1990년 미국과 유럽은 뇌의 10년(Decade of the Brain, European Decade of the Brain)을 선언하고 뇌 연구를 전폭적으로 지지하기 시작했으며, 일본은 21세기를 뇌 연구 시대로 규정하고 뇌 과학 프로젝트를 통해 집중 투자하고 있는 실정이다. 뇌질환은 뉴런 파괴나 신호 전달 이상 등이 주요 원인으로 지목되는데 뇌 영역과 그 안의 뉴런 및 시냅스의 구조와 기능을 알 수만 있다면 뇌질환 치료제 개발에 획기적 실마리를 줄 수 있다. 21세기 들어 이에 부합하는 가장 혁신적인 기술 두 가지를 개발하는데 성공한 과학자가 바로 칼 다이서로스이다.

누구도 예상하지 못했던 조합, 뇌 과학과 미생물학

연결될 것 같지 않던 두 개의 분야가 만나면서 놀라운 결과물을 생성하기도 하는 것이 과학의 창의성이다. 칼 다이서로스도 뇌 과학과 미생물학의 접목을 통해 Optogenetics (광유전학)라는 기술을 개발하였다.

제임스 왓슨과 함께 DNA의 구조를 밝혀내 1953년 노벨상을 수상한 프랜시스 크릭은 말년에 신경과학을 연구하였다. 그는 1979년에 다른 신경 세포들은 건드리지 않은 채 특정 신경 세포만을 조작하는 방법이 미래의 핵심 과제가 될 것이라고 주장하면서 빛을 그러한 도구로 사용할 수 있을 것이라고 예언했다. 또한 클라미도모나스와 같은 단세포 녹조류는 빛을 쬐어주면 그에 반응하여 쬐어준 빛의 방향으로 움직인다는 것이 오래전부터 알려져 있었다.

이에 과학자들은 빛을 ‘감각’하고, 그 빛을 향해 나아가는 ‘행동’ 사이를 매개하는 무

언가가 있을 것이라고 짐작했고, 2002년 독일의 페터 헤게만과 게오르크 나겔 공동연구팀이 세포막에 있는 ‘채널로돕신’이라는 단백질이 빛을 감지해 전류를 흐르게 함으로써 그 사이를 매개한다는 것을 밝혀냈다 [1].

신경세포인 뉴런은 전기 신호를 매개로 정보를 주고받는다. 뉴런 외부와 내부 사이의 전압차로 인해 생긴 전류가 뉴런을 자극하면 뉴런이 활성화되고 활성화된 뉴런이 이웃한 뉴런에 전기적, 화학적 신호를 전달하는 것으로 의식과 신체 행동 등을 조절한다. 즉 인간이 하는 모든 생각, 행동, 감각 등은 뇌 안에서 일어나는 전기적, 화학적 신호를 통해 만들어진다는 것이다. 그렇다면 위에서 언급했던 채널로돕신의 유전자를 뉴런에 발현시킬 수만 있다면 빛을 쬐어주는 것만으로도 전류를 흐르게 하여 결국에는 빛을 통해 뉴런을 켜고 끌 수 있지 않겠는가? 이러한 상상을 현실 세계에서 시도하고 결국 실현하는 사람이 바로 과학자이다.

2005년 8월 14일 칼 다이스로스 연구팀은 세계 최초로 포유류의 신경세포에서 빛과 채널로돕신을 리모컨과 수신기처럼 사용한 연구 결과를 담은 논문을 저널 <Nature Neuroscience>에 발표했다 [2]. 리모컨 역할을 하는 빛과 수신기 역할을 하는 채널을 이용하여 신경회로를 조절할 수 있는 시대를 연 것이다. 프랜시스 크릭의 예언이 26년 만에 현실화될 가능성이 엿보이기 시작한 순간이었다. 이 기술은 빛을 뜻하는 Opto와 유전자를 뜻하는 gene을 결합하여 Optogenetics라 불린다.

칼 다이스로스는 채널로돕신이 암호화된 유전자를 바이러스를 이용하여 특정 뉴런에 발현시키는 방법을 통하여 채널로돕신을 신경세포에 발현시키는 데에 성공했다. 빛을 비추면 전기신호가 흘러 신호가 전달이 되고(ON) 빛을 비추지 않으면 전기신호가 흐르지 않아 신호가 전달이 안 되는(OFF) ON/OFF System이 신경세포에 적용된 것이다 [그림 1]. 그는 이 기술을 통해 발현할 신경세포들을 정확히 조합한다면 특정 행동을 제어하는 신경회로 전체를 활성화할 수 있다고 생각하였다. 실제로 신경세포뿐만 아니라 꼬마선충과 같은 작은 생물부터 시작하여 2013년에는 생쥐를 대상으로 한 실험에서까지 뇌의 특정 신경망을 조절함으로써 불안장애를 치료하는 데에도 성공하였다 [4].

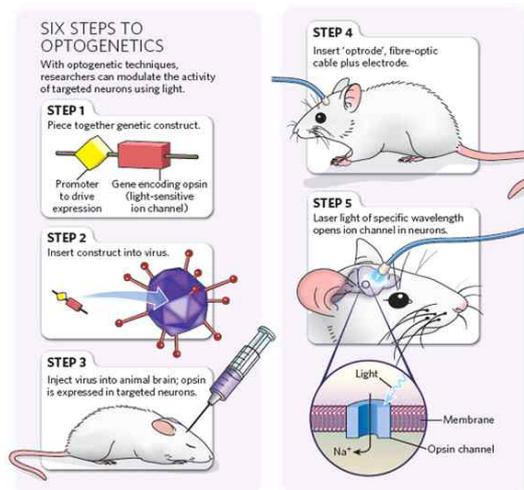


그림 1 Optogenetics 방법 [3]

치료를 하는 새로운 수단으로 큰 각광을 받을 수 있었다. 특히 2007년에는 MIT에서 세계 10대 기술로 선정이 되었으며 [5], 2010년에는 세계에서 가장 권위 있는 저널중 하나인 <Science>와 <Nature>에서 각각 ‘Insides of the Decade’, ‘The Method of the year’ 로 선정 [6]되는 등 학계의 굉장한 관심과 함께 신경과학계의 권위 있는 상을 수없이 거머쥐었다.

이처럼 폭발적인 반응과 함께 관련 분야의 연구자들이 급속도로 증가함과 동시에 이러한 Optogenetics가 파킨슨병, 알츠하이머병과 같은 퇴행성 뇌질환에 획기적인 실마리를 주기 위해서는 정밀한 ‘회로도’가 필요하다고 연구자들은 생각하였다. 퇴행성 뇌질환은 뉴런 파괴나 신호전달 이상 등이 주요 원인으로 지목되는데 뇌의 어느 영역과 어떤 네트워크가 뇌질환의 원인이 되는지 정확히 알아야 빛으로 조정할 대상을 고를 수 있기 때문이다. 뉴런은 서로 20nm(1nm=10억분의 1m) 간격의 시냅스로 연결되어 있는데 현재 널리 쓰이고 있는 장비들로는 해상도가 떨어져 이를 들여다보기 어렵다는 한계가 있었다. 하지만 이를 극복하고 뇌를 초고해상도로 들여다볼 수 있는 기술을 개발한 과학자 역시 칼 다이스로스다.

뇌지도를 향한 발걸음

모든 인간은 1.4kg에 불과한 뇌에 상상하기조차 어려운 1,000억이라는 어마어마한 수의 뉴런을 품고 있다. 뉴런의 수보다 중요한 것이 있는데 그것이 바로 뉴런 사이의 네트워크이자 신호전달을 담당하는 시냅스다. 뉴런 하나당 약 1,000개의 시냅스를 가지므로 뇌는 약 1,000조 개의 시냅스 연결통로를 가지고 있고 1초에 무려 1경 번에 달하는 전기 신호를 발생시켜 신호를 전달할 수 있는 능력을 가지고 있다. 그렇기에 연구자들은 인체의 소우주라고도 불리는 뇌의 안을 들여다볼 수 있는 지도를 그리고자 시도하기 시작한 것이다.

1963년과 1964년 앨런 코맥 박사는 여러 각도에서 대상을 촬영하고 종합하여 영상을 구성하는 이론으로 두 편의 논문을 발표했으며, 하운스필드박사는 이론을 실체화한 기술로 CT(컴퓨터 단층 촬영술)를 개발했다 [7]. 이는 X선으로 인체를 180°로 스캔하여 나온 자료들을 컴퓨터를 통해 수학적 처리를 거쳐 영상화 하는데 성공한 결과다. 앨런 코맥과 고드프리 하운스필드는 그 공로로 1979년 노벨생리의학상을 수상할 수 있었다.

2003년에는 강력한 자기장으로 몸속의 수분에 공명을 일으켜 이를 영상으로 보여주는 기법인 MRI(자기공명영상)를 개발 [8]한 폴 라우터버, 피터 맨스필드 경에게 노벨생리의학상이 주어졌다. 부위와 조직에 따라 수분함량이 크게 다른 것을 이용하여 뇌의 단면을 볼 수 있게 한 획기적인 기술이라는 평가를 받았다.

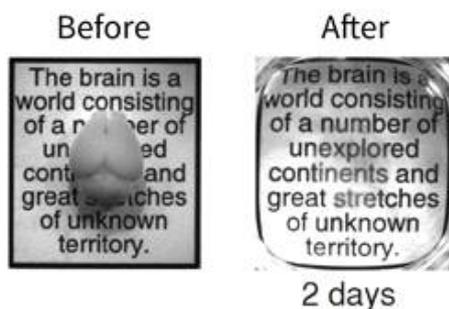


그림 2 CLARITY 기술을 처리하기 전과 후 다 [9]. 그는 이 기술을 통하여 쥐의 뇌 전체를 완전히 투명하게 만들어 형광을 띄는 물질이 쉽게 뇌 속으로 들어갈 수 있게 하였고, 그것을 빛으로 관찰한 사진들을 게재하였다 [그림2, 3, 4]. 아름답고 깨끗한 두뇌 내부 모습의 사진은 뇌조직을 거의 손상시키지 않은 채 뇌 속의 모든 네트워크를 거시적으로, 또는 분자 수준에서 초고해상도로 관찰할 수 있다는 점에서 과학계를 발각 뒤집어 놓았다.

그림 2의 왼쪽 사진과 오른쪽 사진에는 모두 쥐의 뇌가 문서 위에 올려져있다. 그러

나 오른쪽 사진은 CLARITY(뇌조직 투명화 기술)로 처리한 후의 모습으로, 놀랍게도 글자 위에 쥐의 뇌가 있는데도 없는 것처럼 뇌를 투과해서 글자를 읽을 수 있다. CLARITY가 개발되기 전까지 연구자들이 뇌를 투명하게 만드는 데 있어서 가장 큰 걸림돌은 뇌를 둘러싼 세포막 지방 때문이었다. 세포막을 이루고 있는 지방은 빛을 차단해 내부를 불투명하게 하였고 단백질과 DNA와 같은 생체분자들의 지지대 역할을 하므로 제거하기가 상당히 어려웠다. 그리하여 기존에는 뇌를 1mm 두께로 얇게 자른 후 전자현미경으로 촬영한 각각의 단면들을 단층으로 쌓아 3D 형태로 재구성하는 것이 뇌의 조직도를 파악하는 최선의 방법이었다. 그러나 이러한 방식은 시간이 많이 걸릴뿐더러 그 과정 중에 무수히 많은 신경세포들이 파괴되어 사실상 온전한 뇌 조직도를 얻는 것은 힘들었다. 칼 다이서로스 연구팀은 6년 동안 연구한 끝에 독창적인 아이디어로 지방을 제거하여 뇌를 투명하게 만들어 내는데 성공한 것이다.

칼 다이서로스 연구팀은 그물망 형태를 만드는 화학물질 용액을 이용하여 지방 대신 뇌를 지지하도록 하는 방법을 적용하였다. 화학물질 용액에 쥐의 뇌를 담근 후 온도를 높이면 화학물질과 생체분자들이 연결되고 그물망 형태의 구조를 이루어 젤 형태를 띠게 되는데 이를 하이드로겔이라고 한다. 하이드로겔은 지방을 제외하고 뇌의 각종 생체분자들을 물리, 화학적으로 붙들어주는 역할을 한다. 그러므로 빛의 투과를 막는 지방을 세제와 유사한 류의 액체를 부어 투석하면 뇌는 투명한 상태가 되어 내부를 들여다볼 수 있게 되는 것이다, 빛뿐만 아니라 다른 분자의 투과를 막는 역할도 했던 지방이 제거되니 뇌에 형광을 띄는 물질을 넣을 수 있었고, 현미경을 통해 무수히 갈라진 신경세포의 3차원 네트워크가 빛줄기처럼 표시되는 것을 확인할 수 있게 되었다 [그림3, 4].

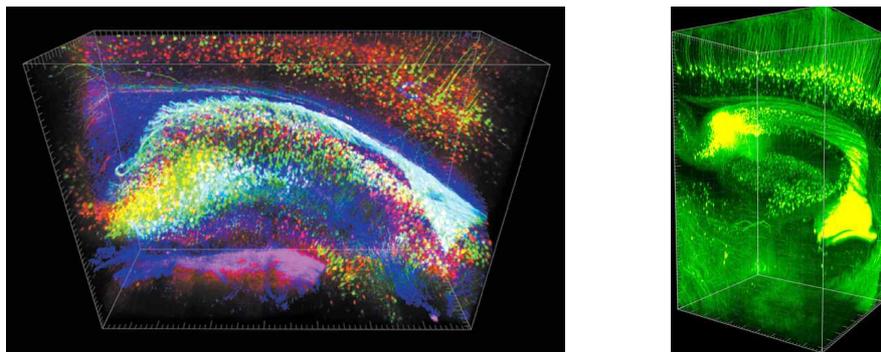


그림 3, 그림 4 CLARITY 기술과 형광을 띄는 물질을 사용하여 시각화된 쥐의 해마구역

CLARITY 기술은 논문으로 게재된 후에 저널 <science>에 2013년을 장식한 10대 기술 중의 하나로 선정되기도 하는 등 뇌 연구의 새 시대를 열었다는 엄청난 호평을 받았다. 칼 다이서로스는 이 기술을 통해 신경이 정확하게 어디에서 시작하여 어디에서 끝나는지를 알게 되면 신경계의 자극을 통한 뇌질환 치료에 큰 도움이 될 수 있을 것이며, 건강한 뇌와 병든 뇌의 차이점을 파악할 수 있는 3D 뇌지도를 만들 수 있을 것이라고 전망했다. 또한 과학자들은 이 기술을 통하여 뇌 질환을 정복하는 것은 물론이고, 인간의 인지능력이 작동하는 모습을 들여다볼 수 있을 것이라고 기대하고 있다. 즉 뇌 속에서 이루어지는 세포와 신경회로 간의 작동 방식을 관찰할 수 있게 된다는 것이다.

Optogenetics(광유전학)와 CLARITY(뇌조직 투명화 기술)가 뇌 과학에 끼치는 영향

인간의 뇌가 어떻게 수많은 기능을 담당하고 있으며 이런 다양한 뇌의 기능들이 어떻게 구조와 연결되는지를 이해하는 것은 과학자들이 계속해서 풀어야 할 거대한 숙제 중 하나다. 뉴욕타임스가 2014년 2월, “과학의 다음 개척지는 뇌”라고 일컬었을 정도로 최근 들어 뇌의 신비를 파헤치기 위해 수많은 연구자들이 뇌 연구에 몰두하고 있다. 이를 증명이라도 하듯 2013년 초, 유럽연합(EU)은 Human Brain Project라고 불리는 뇌 연구 프로젝트에 10년간 약 1조 2500억 원을 투자하기로 발표하였고, 얼마 후인 2013년 4월 2일 미국 대통령 버락 오바마 역시 미국 역사상 최대 규모의 민간 연구 프로젝트인 ‘BRAIN Initiative’ 출범을 선언하면서 10년간 3조 5000억 원에 가까운 돈을 뇌지도 연구 사업에 투자하겠다고 발표하였다. 뇌의 활동을 빛으로 조절하는 Optogenetics와 뇌의 내부를 신경세포 하나, 하나까지 3D로 온전하게 들여다 볼 수 있는 CLARITY를 개발한 칼 다이서로스는 혁신적인 이 두 가지 기술로 뇌 과학이 급부상할 수 있도록 이끌었으며 인간 게놈 프로젝트 이후 최대 과학 프로젝트인 뇌지도 연구 사업에 기여할 수 있는 첫 번째 단추를 끼웠다고 해도 과언이 아니다.

뇌는 우리가 아는 것보다 모르는 것이 더 많다고 할 만큼 베일에 쌓여있는 상태지만 과학자들은 Brain Initiative가 수년 내에 뇌에 대한 수많은 질문에 해답을 줄 수 있을 것으로 기대한다. 이 시점에서 뇌와 관련된 다양한 질병들을 규명하고 치료할 수 있는 방법을 알아내는데 가장 근접한 과학자는 칼 다이서로스라고 할 수 있다. 칼 다이서로스가 “저는 뇌 과학 분야에서의 근본적인 발전을 위해 새로운 툴을 개발하는데 모든 시간을 쏟아내었습니다.” 라고 얘기하였듯 훗날에 그가 아닌 다른 과학자가 그 방법을 알아낸다 하더라도, 그 뿌리에는 칼 다이서로스가 제시한 Optogenetics와 CLARITY 두 가지 기술의 공로가 크다는 것을 기억해야 한다. 그래서 나는 칼 다이서로스를 노벨 생리의학상 후보로 추천한다.

[참고 및 인용]

1. *Science* **2002**, *296*, 2395–2398
2. *Nature Neuroscience* **2005**, *8*, 1263–1268
3. Optogenetics 공식사이트 (<http://optogenetics.weebly.com/why--how.html>)
4. (a) *Current Biology* **2005**, *15*, 2279–2284; (b) *Nature* **2013**, *496*, 219–223
5. 2007년 세계 10대 기술 by MIT Technology Review (<http://www2.technologyreview.com/article/407471/tr10-neuron-control/>)
6. (a) *Science* **2010**, *330*, 1612–1613 (b) *Nature Methods* **2011**, *8*, 1
7. (a) *J. Appl. Phys.* **1963**, *34*, 2722–2727 (b) *J. Appl. Phys.* **1964**, *35*, 2908–2913
(c) *Br J Radiol.* **1973**, *46*, 1016–1022
8. (a) *Nature* **1973**, *242*, 190–191 (b) *J. Phys. C: Solid State Phys* **10** L55–L58
9. *Nature* **2013**, *497*, 332–337