

② **신경과학의 제문제: 시냅스의 형성과 소멸**

뇌신경 작용의 기본 단위 ‘시냅스’

글 | 김은준 _ KAIST 생명과학과 교수 kime@kaist.ac.kr

시냅스(synapse)는 신경세포 사이의 접점으로 신경전달이 일어나는 장소이다. 시냅스가 중요한 이유는 시냅스에서의 신경전달이 뇌정신 작용의 가장 기본적인 단위이기 때문이다. 시냅스는 서로 연결되어 뇌신경 회로를 만들고, 뇌신경회로는 다시 뇌정신 작용으로 연결된다.

하나의 신경세포는 평균 1천~10만 개의 시냅스를 가지고 있다. 따라서 신경세포는 시냅스를 통해 들어오는 수많은 신호를 분석하고, 이를 종합하여 다음 신경세포에 전달하는 역할을 해야 한다. 일종의 컴퓨터와 같은 역할을 수행하는 것이다.

시냅스는 기능적인 측면에서 흥분성 시냅스와 억제성 시냅스로 나뉜다. 흥분성 시냅스를 통한 신경전달은 후시냅스를 흥분시키지만, 반대로 억제성 시냅스를 통한 신경전달은 후시냅스를 억제시킨다. 하나의 신경세포는 흥분성 시냅스와 억제성 시냅스를 모두 가지고 있는데, 이들의 균형이 신경세포의 흥분 정도를 조절한다. 이 균형이 깨지면 뇌질환이 발생할 수 있다.

500여 종의 수천 개 단백질로 구성

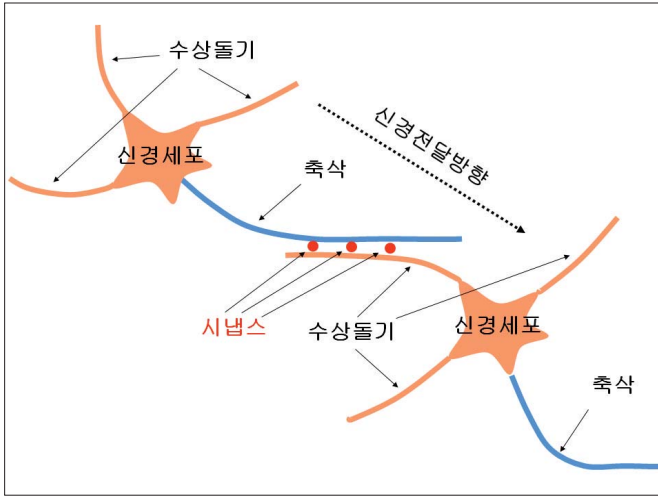
시냅스는 두 신경세포 사이의 접점인데, 좀 더 정확히 얘기하면 한 신경세포의 축삭과 다른 신경세포의 수상돌기 사이의 접점이다. 시냅스의 신경전달은 전시냅스 부위에서 유리된 신경전달 물질이 후시냅스의 수용체를 자극함으로써 일어난다. 특이하게도 수용체는 신경전달물질을 감지하는 기능 이외에 이온통로로서의 기

능도 함께 가지고 있다. 즉 신경전달물질이 수용체에 부착하면 수용체의 구조가 변화하여 닫혀 있던 이온 통로가 열리고 세포 밖의 이온들이 세포 안으로 유입된다.

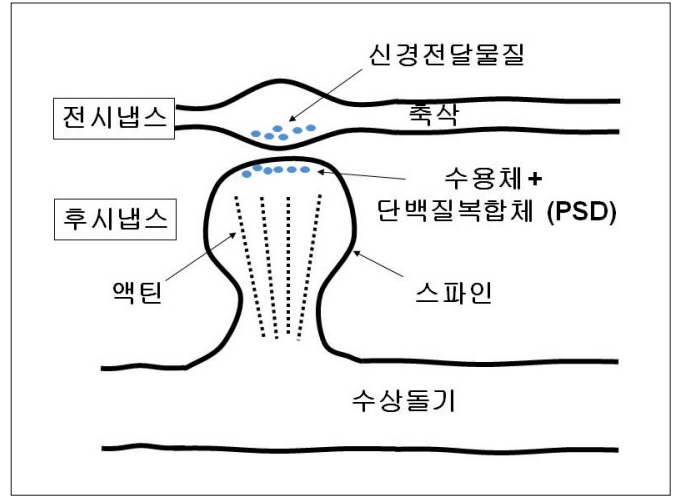
흥분성 시냅스의 후시냅스 부위는 수상돌기로부터 튀어나온 가지 모양의 스파인이 자리 잡고 있다. 스파인 안쪽을 들여다보면 단백질복합체가 스파인의 위쪽 공간을 차지하고 있다. 단백질복합체는 수용체 단백질을 포함한 여러 단백질의 집합체이다. 스파인의 나머지 공간은 세포골격단백질인 액틴으로 가득 차 있다. 즉 스파인이 공 모양의 빌딩이라면, 액틴은 스파인의 철근 또는 뼈대 역할을 하고 있는 셈이다.

시냅스의 크기는 얼마나 될까? 또 하나의 시냅스를 만드는데 얼마나 많은 수의 단백질들이 필요할까? 흥분성 시냅스는 전체적으로 원반 모양의 구조를 가지고 있는데, 그 지름은 평균 약 400nm 정도이다. 단백질 한 개의 지름이 약 4nm라 가정하면, 시냅스의 표면에 약 수천 개의 단백질이 수용될 수 있다. 수천 명의 사람이 북적이는 원형의 장터를 생각하면 된다.

시냅스는 어떤 종류의 단백질로 구성되어 있을까? 현재까지 발견된 시냅스 단백질의 종류는 약 500 가지이다. 이들을 다시 기능적으로 정리해 보면 약 15개의 그룹으로 나뉜다. 한 예로는 세포막 단백질을 들 수 있는데, 신경전달물질의 수용체 이외에 이온통로 단백질 및 세포접착단백질 등을 포함한다. 다른 예로는 신경 신호 전달 단백질이 있다.



신경세포와 시냅스. 신경세포는 여러 개의 수상돌기와 한 개의 축삭을 가지고 있다. 한 신경세포의 축삭과 다른 신경세포의 수상돌기가 만나는 접점에 시냅스가 만들어진다.



흥분성 시냅스의 구조. 스파인이라는 가지 모양의 구조물이 수상돌기로부터 튀어나온다. 스파인의 위쪽은 수용체를 포함하는 단백질 복합체가 차지하고 있으며, 스파인의 나머지 공간은 세포 골격 단백질인 액틴으로 가득 차 있다.

놀랍게도 다양한 시냅스 단백질들은 독립적으로 작용하는 것이 아니라, 서로 모여서 거대한 단백질 복합체(PSD)를 만든다. 이런 복합체를 만드는 이유는 아마도 관련 단백질들이 하나의 복합체 안에서 좀 더 효과적으로 작용하기 때문일 것이다. 신경전달이라는 큰 목표를 위해 500여 종의 단백질들이 같은 장소에 모여 협주곡을 연주하는 것이다.

세포접착단백질로 축삭과 수상돌기 접촉

시냅스가 형성되려면 일단 한 신경세포의 축삭이 다른 신경세포의 수상돌기와 만나야 한다. 이유는 축삭이 신경전달물질을 유리하고, 수상돌기가 신경전달물질을 감지하기 때문이다. 만일 엉뚱하게도 축삭과 축삭이 만난다거나, 수상돌기와 수상돌기가 만나면 적절한 시냅스가 만들어 질 수 없을 것이다. 그럼 축삭은 어떻게 수상돌기를 선택적으로 인식할까?

축삭과 수상돌기는 세포의 표면에 세포접착단백질을 가지고 있다. 세포접착단백질들은 서로 부착하는 성질이 있는 끈끈한 단백질이다. 흥미롭게도 축삭과 수상돌기는 서로 다른 종류의 세포접착단백질을 가지고 있다. 이들은 이형 접촉은 원활히 매개하지만 동형 접촉은 매개하지 않는다. 따라서 축삭이 수상돌기와 선택적으로 접촉할 수 있는 것이다. 마치 남녀가 동성보다는 이성에 더 끌리는 원리와 같다.

우리의 뇌 속에는 무수한 신경세포가 있고, 신경세포 하나당 평

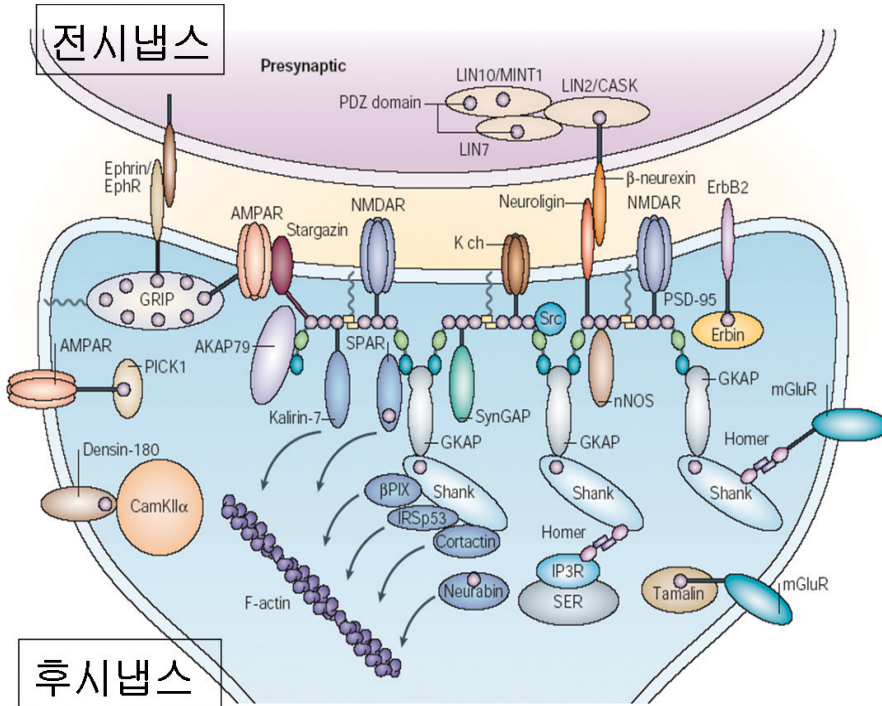
균 1만 개의 시냅스가 존재한다. 이 많은 시냅스들이 혼선 없이 서로 특이적으로 결합하려면 상당히 많은 수의 세포접착단백질의 쌍들이 필요할 것이다. 그러나 놀랍게도 현재까지 알려진 세포접착단백질들의 숫자는 단지 몇 종류에 지나지 않는다. 앞으로 더 많은 종류가 발견될 것으로 예측된다.

신경전달에 의해 성숙되고 안정화

축삭과 수상돌기 사이의 접촉은 어떻게 시냅스의 생성을 유도할까? 앞에서 설명한 대로 축삭과 수상돌기 사이의 접촉은 세포접착단백질에 의해 매개된다. 이 상황에서 세포접착단백질(일종의 세포막 단백질)의 꼬리는 세포 내부에 위치해 있다. 이 꼬리들을 향하여 여러 시냅스 단백질들이 모여 드는데, 마치 물 속에 드리운 미끼에 물고기들이 모여드는 형국이다. 시냅스를 구성하는 단백질들이 최소 수백 종이므로 하나의 시냅스가 완성되는 것이 간단한 일은 아니다.

시냅스의 형성과 관련하여 흥미로운 질문 중의 하나는 전시냅스 및 후시냅스 중에서 어느 쪽이 먼저 주도적으로 시냅스의 형성을 유도하는가 하는 것이다. 이 전에는 전시냅스가 주도적으로 작용하여 후시냅스의 형성을 유도한다고 믿었다. 그러나 최근에는 후시냅스도 간혹 주도적으로 전시냅스의 형성을 유도하는 것이 발견되었다. 주도권 싸움에서 1:1의 무승부가 된 것이다.

초기 시냅스는 어떻게 성숙되고 안정화될까? 그 해답은 신경전



시냅스후 단백질복합체의 모식도. 다양한 시냅스후 단백질들이 서로 모여 거대한 단백질의 복합체를 만들고 있다.

달에 있는 것 같다. 최근 연구에 의하면 신경전달이 전혀 일어나지 않는 형질전환생쥐의 뇌에서 초기 시냅스의 형성에는 문제가 없었다. 그러나 일정 시간이 지난 후 시냅스를 살펴본 결과 신경전달물질을 잘 유리하는 시냅스는 적절히 성숙하였지만, 그렇지 않은 시냅스는 퇴화하고 소멸하였다. 이는 시냅스의 성숙 및 안정화에 신경전달이 매우 중요하다는 것을 의미한다. 즉, 대화하지 않는 시냅스는 그 관계가 약화되고 만다.

성장과 수축 반복, 끊임없이 변화

우리는 항상 새로운 환경을 경험한다. 이 과정에서 우리 뇌의 신경 회로도 늘 변화한다. 신경 회로의 기본단위는 시냅스이므로 시냅스도 변화해야 한다. 즉 시냅스는 정적인 존재가 아니며, 끊임없이 변화하는 가소적인 존재이다.

시냅스는 구조 및 기능적인 측면에서 성장과 수축을 반복한다. 예를 들어 시냅스에 강한 자극이 전달되면, 시냅스의 신경전달 효율이 더 좋아진다. 반대로 시냅스에 약한 자극이 지속적으로 전달되면 신경전달의 효율이 감소한다. 어떻게 신경전달의 효율이 좋아질까?

한 가지 방법은 신경전달수용체가 평상시에는 후시냅스의 세포

막 밑에 있다가, 강한 자극이 오면 세포막 표면으로 위치를 이동하는 것이다. 표면으로 올라간 수용체는 신경전달물질에 반응할 수밖에 없다. 이것은 기능적 가소성의 한 예이다.

최근에는 시냅스의 구조적 가소성도 활발하게 연구되고 있다. 예를 들어 시냅스에 강한 자극이 주어지면 후시냅스를 포함하는 스파인의 크기가 커진다. 반대로 시냅스에 약한 자극이 지속적으로 전달되면 스파인의 크기가 감소한다. 마치 가방 속에 갇힌 고양이 양상이 꿈틀거리는 양상이다. 그 이유는 무엇일까?

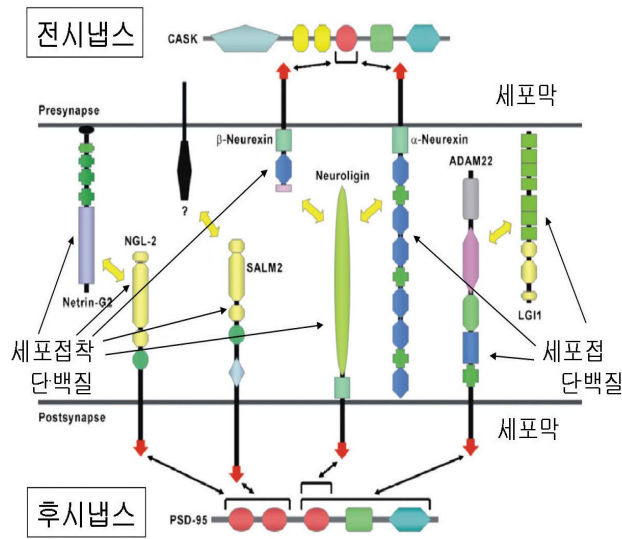
그 해답은 스파인의 뼈대 역할을 하고 있는 액틴에 있다. 액틴은 매우 동적인 구조물이다. 잠시도 가만히 있지 않고 신경자극에 따라 끊임없이 성장

과 축소를 반복한다. 이를 위해 아마도 많은 에너지가 소모될 것이다. 그럼에도 불구하고 왜 잠시도 가만히 있지 않을까? 이는 아마도 시냅스가 신경자극에 좀 더 빠르게 반응하고 변화하는데 유리하기 때문일 것이다. 즉 빠른 적응을 위해 에너지를 소모하는 것이다.

스파인의 동적인 변화와 함께 스파인의 위쪽 공간을 차지하고 있는 후시냅스 단백질복합체(PSD)의 성분 변화도 빠르게 일어난다. 예를 들어 신경전달이 과도하게 일어난다면 신경전달에 도움을 주는 단백질들은 더 이상 시냅스에 머무르지 말고 시냅스 밖으로 빠져나오거나 분해되어야 할 것이다. 반대로 이 상황에서 신경전달을 억제하는 단백질들은 오히려 시냅스 밖에서 시냅스 안쪽으로 이동해야 할 것이다. 이 과정에서 전체적 단백질 조성의 변화가 일어난다.

사춘기에 시냅스 소멸 가장 강렬

시냅스는 성장과 축소를 반복하는데, 간혹 축소가 지나치면 결국 시냅스가 소멸된다. 시냅스의 소멸은 인간의 성장과정에서 정상적으로 일어난다. 특히 사춘기에 강하게 시냅스 소멸이 일어난다. 시냅스 소멸 측면에서도 사춘기는 쉽지 않은 시기인 것 같다. 그럼 뇌의 성장 초기에 필요 이상으로 많은 시냅스를 만들고 중간 성장



시냅스 세포접착 단백질 모식도. 전시냅스 및 후시냅스의 세포접착 단백질이 서로 연결되어 시냅스의 접착을 돕고 있다.

과정에서 상당히 많은 수의 시냅스를 극적으로 소멸시키는 이유는 무엇일까? 아마도 충분히 많은 수의 시냅스는 뇌신경 회로를 최대한 다양하게 만드는데 도움을 줄 것이다. 5개의 시냅스로 만들 수 있는 회로의 수보다 10개의 시냅스로 만들 수 있는 회로의 수가 훨씬 많을 것이다. 결국 뇌신경 회로의 다양성을 보장 받기 위해 많은 에너지를 소모하고 또한 사춘기의 어려움을 감수하는 지도 모른다.

시냅스의 소멸은 정상적인 성인의 뇌에서도 부분적이긴 하지만 끊임없이 일어난다. 노화나 치매 등에 의해 약화된 뇌신경 세포의 경우 시냅스의 소멸은 더 빨리 일어난다. 시냅스가 소멸된 신경세포는 다른 신경세포와 대화할 수 없게 되고, 이 상태에서 신경세포의 건강은 더욱 악화된다. 치매 등을 포함한 다양한 뇌질환이 실제로 시냅스 질환이라는 가설들이 점점 더 늘어나고 있는 이유이다.

시냅스의 소멸은 두 가지 수준에서 일어날 수 있는데, 하나는 위에서 언급한 대로 액틴 뼈대가 와해되어 스파인이 무너지는 것이다. 또 하나는 단백질복합체가 와해되는 것이다. 이 과정에서 시냅스 단백질들은 완전히 분해되거나 시냅스 밖으로 빠져나간다. 시냅스 밖으로 이동한 단백질들은 이후 새로운 시냅스가 형성될 때 다시 사용될 것이다.

액틴조절단백질 결손되면 정신박약 초래

시냅스는 뇌정신 작용의 가장 기본적인 단위이다. 따라서 하나의 시냅스 단백질이 잘못되면 다양한 뇌질환이 초래될 수 있다. 시냅스 관련 뇌질환의 예는 무수히 많으나 흥미로운 몇 가지만 살펴보자.

시냅스 형성의 첫 단계는 세포접착단백질에 의한 시냅스 접착이다. 이 단계가 잘못되면 시냅스가 만들어지지 않고 이어서 뇌신경 회로 및 뇌기능에 문제가 생긴다. 최근 ‘뉴롤리긴’이라는 세포접착 단백질이 잘못되면, 인간에서 자폐증 및 정신박약이 발생하는 것이 보고되었다.

초기 시냅스가 원숙한 시냅스로 변화하려면 다양한 시냅스 단백질이 축적되어 단백질복합체를 만들어야 한다. 이 과정을 돕는 ‘지킴’이라는 단백질이 결손되면, 생쥐의 경우 지나치게 얼굴 수염을 가다듬는 관례로 피부가 상하고 문제가 생기는 것이 관찰되었다. 이는 인간의 강박충동장애와 비슷한 증상이다. 또한 ‘썹크’라는 시냅스 단백질이 결손되면 언어장애 등을 수반하는 필란-맥더민드 씨병이 초래된다.

액틴은 스파인의 주요골격인데, 일부 시냅스 단백질들은 액틴의 구조를 조절하는데 매우 중요하다. 흥미롭게도 인간의 정신박약과 관련된 주요 단백질들 중 상당수가 액틴 조절 단백질로 밝혀졌다. 스파인의 골격인 액틴이 무너지면 스파인 전체는 물론 스파인 안의 위쪽 공간에 위치한 단백질복합체도 같이 사라질 수밖에 없는 것이다. 높은 건물이 무너지면 스카이라운지도 사라지는 것과 같은 원리이다.

시냅스 및 시냅스 단백질은 기초 학문적 측면에서 흥미로운 뿐만 아니라, 임상적으로도 중요한 의미를 가지고 있다. 위에서 언급한 시냅스 단백질과 뇌질환과의 상관 관계는 전체 그림의 일부에 지나지 않는다. 많은 전문가들은 하나의 시냅스 단백질이 다양한 뇌질환에 연결되어 있고, 반대로 하나의 뇌질환이 다양한 시냅스 단백질에 연결되어 있다고 생각한다. 일대일의 관계가 아니고 다대다의 관계인 것이다. 임상적인 측면에서 다양한 시냅스 단백질들과 뇌질환들 사이의 전체적인 상관관계를 이해하는 것이 앞으로의 주요 과제이다. ⑤D



글쓴이는 부산대학교 약학과 졸업 후 KAIST 생물공학과에서 석사학위를, 미시간 주립대학교 약학과에서 박사학위를 받았으며 부산대학교 전임강사, 조교수 등을 지냈다.