

생물학적 네트워크의 통합적 모델링 시스템 개발

Development of Unified Modeling System for Biological Networks

유 석 종*, 박 준 호, 유 재 수
 한국과학기술정보연구원 국가슈퍼컴퓨팅연구소*,
 충북대학교 정보통신공학부

Seok Jong Yu*, Junho Park, JaeSoo Yoo
 KISTI National Institute of Supercomputing and
 Networking*, Chungbuk National University

요약

생명현상은 다양한 단백질들 간의 상호작용으로 외부의 환경에 대처하고 생명유지를 위한 다양한 생화학반응을 수행한다. 이러한 복잡한 생명현상의 과정을 이해하기 위해서 생명과학자들은 유전자 조절네트워크, 신호전달네트워크, 대사네트워크 등 다양한 종류의 네트워크를 모델링하고 있다. 하지만 각각의 모델링방법은 각 분야별로 다양하게 존재하고 있는 실정이다. 본 연구에서는 이러한 다양한 종류의 생물학적 네트워크를 통합적으로 모델링할 수 있는 통합적 모델링 시스템을 설계하고 구현하였다. 특히 신호전달 과정에 대한 블리온 모델링기법, 유전자 발현조절 및 대사과정에 대한 ODE(Ordinary Differential Equation)모델링 그리고 유전적 표현형을 분석할 수 있는 Flux 모델링을 하나의 모델링 시스템에서 설계 하였다. 또한 이 같은 다양한 종류의 모델링을 지원하기 위해서 SBML포맷을 기준으로 가시적인 모델링 시스템을 구현하였다. 특히 연구자가 모델링한 생물학적 모델이 다른 형태의 모델링기법에도 적용될 수 있도록 전환할 수 있도록 하였다. 이러한 통합적인 모델링 시스템은 향후 복잡해지는 생물학적 네트워크를 손쉽게 모델링 할 수 있는 시스템으로 활용될 것이다.

I. 서론

생명 과학의 근본적인 목표는 복잡한 생명 현상을 지배하고 있는 근본적인 원리를 밝히고자 하는 것으로 생명 시스템을 이루는 다양한 물질들 간의 상호 작용을 이해하고 그 속에 숨겨진 생물학적 의미를 찾는 것이다. 특히, 세포 내에는 다양한 유전자와 이들이 발현된 단백질 및 기타 분자들로 구성되어 있으며, 이들 간의 전체 상호 작용을 이해한다면 세포내의 생명 현상에 대한 이해의 폭을 넓힐 수 있으며, 보다 심도 있는 연구를 수행할 수 있는 것이다. 유전체 정보를 비롯한 생명정보가 증가함에 따라 이를 효율적으로 구축할 수 있는 다양한 도구가 개발되었다. 전통적인 생물학적 반응 시뮬레이션은 대사 네트워크에 대한 상미분방정식 분석방법이 있었다. 대표적인 분석도구로 e-Cell[1], VirtualCell[2] 등의 분석도구가 개발되어져 있다. 하지만 많은 경우 세포내의 생화학반응에 대한 속도상수 측정이 어려운 상태이며, 이를 극복하기 위해 등장한 시뮬레이션 도구로 Boolean network 분석[3]이 사용되고 있다. 또한 최근에는 산업적 활용을 위한 다양한 미생물균주를 개발할 목적으로 Flux분석[4]이 도입되어 활용되고 있다. 하지만 각각의 모델링 방법은 서로 다른 모델링 소프트웨어를 사용해야 하는 문제점이 있었다.

본 연구에서는 기존의 모델링 도구의 특징을 반영하여 생물학적 네트워크의 종류와 상관없이 통합적으로 모델링할 수 있는 모델링 도구를 개발하였다. 이를 통해 향후 연구자가 다양한 시뮬레이션도구를 활용할 수 있으며, Boolean네트워크 생성부터 Flux분석까지 연구자가 생성한 생물학적 모델을 정교하게 분석할 수 있는 플랫폼으로 활용할 수 있을 것이다.

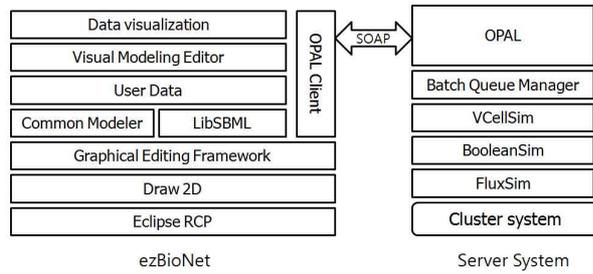
II. 시스템 설계

1. 시스템 아키텍처

본 연구에서 설계하고자 하는 통합적 생물학적 네트워크 모델링 시스템은 3종류의 생물학적 모델링을 지원하기 위한 CommonModeler 모듈을 설계하였으며, 각각의 모델링결과를 시뮬레이션 결과와 연동하기위해 가시화된 모델링 결과물을 SBML형태로 전환할 수 있도록 libSBML 라이브러리를 활용하였다.

분석된 결과의 저장과 관리를 위해서 UserData 모듈을 구현하였으며, 서버에서 시뮬레이션을 수행하기 위해 OPAL프레임워크의 클라이언트 라이브러리를 활용하여 분석용 클러스터 시스템과 연동을 수행하였다.

본 연구는 KISTI의 국가슈퍼컴퓨팅서비스 개발 및 기술 연구 과제(K-13-L01-C02) 및 질병관리본부 학술용역과제(2013E6200100)의 지원을 받아 수행되었습니다.



▶▶ 그림 1. 통합적 생물학적 네트워크 모델링 시스템 설계

2. 시스템 구현

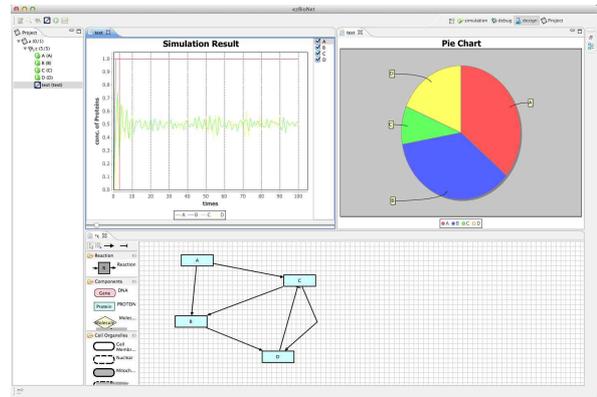
통합적 모델링 시스템의 구현을 위해서 본 연구에서는 RCP 프레임워크 기반으로 Draw2D와 GEF기반의 모델링 가시화기능을 구현하고자 하였다. 특히 가시적인 모델링 기능을 지원하기 위해 생물학적 모델링 표준인 SBML과 모델링 캔버스의 객체들에 대한 연계가 될 수 있도록 공동의 모델을 설계 및 구현하였다.

III. 구현 결과

3종류의 생물학적 네트워크의 통합적 모델링은 서로 다른 3종류의 모델링방법에 대한 공동의 요소를 추출하여 추상화할 수 있는 객체모델을 설계하는 것이 가장 핵심적인 사항으로, 이를 구현하기 위하여 생물학적 엔티티에 대한 정의와 각 모델링방법의 추가적인 구성요소들을 분석하였으며, 이를 기반으로 공동의 모델링 모델을 수립하였다.

특히 공동의 생물학적 네트워크 모델링이후 이를 저장하고 향후 지속적으로 모델에 대한 정보를 수집하여 다양한 형태의 시뮬레이션 도구와 연계하여 분석할 수 있는 모델링 도구의 개발에 중점을 두어 개발하였다. 개발된 common modeler는 이러한 핵심적인 모델링요소를 수용할 수 있도록 객체를 설계하여 구현하였으며, 이를 시뮬레이션 시스템과 연계할 수 있도록 본 연구에서 개발된 BioMart 데이터베이스에 대한 모바일 환경은 웹페이지에서 조작하기 힘든 쿼리 생성을 모바일 환경에서 손쉽게 생성하고 검색하며, 이를 자신의 모바일 기기에서 저장 관리할 수 있도록 하였다.

또한 OPAL시스템과 연계하여 원격지의 시뮬레이션 시스템과 연동을 통해 대규모의 시뮬레이션을 수행할 수 있도록 시스템을 구현하였다. 분석결과는 각 생물학적 모델의 시뮬레이션 결과에 맞추어 결과를 표시할 수 있도록 개발되었다.



▶▶ 그림 2. 통합적 모델링 시스템 화면

IV. 토론

생명현상의 구체적인 작용기작을 이해하는 것은 생명과학분야에서 가장 핵심적인 연구 중에 하나로 이에 대한 다양한 생물학적 네트워크 모델링 방법들이 소개되어 졌다. 하지만 이를 소프트웨어적인 측면에서 공통적으로 모델링 기능을 지원하지 못해 연구자들이 많은 불편을 겪고 있으며, 본 연구를 통해 3종류의 생물학적 반응 네트워크에 대한 모델링 및 시뮬레이션을 지원할 수 있는 통합적 모델링 시스템을 개발함으로써 향후 생물학 연구자들에게 손쉬운 모델링 도구를 제공할 수 있을 것이다.

■ 참고 문헌 ■

- [1] M. Tomita, K. Hashimoto, K. Takahashi, T. S. Shimizu, Y. Matsuzaki, F. Miyoshi, K. Saito, S. Tanida, K. Yugi, J. C. Venter, and C. A. Hutchison, "E-CELL: software environment for whole-cell simulation.," *Bioinformatics*, vol. 15, no. 1, pp. 72-84, Jan. 1999.
- [2] L. M. Loew and J. C. Schaff, "The Virtual Cell: a software environment for computational cell biology.," *Trends in Biotechnology*, vol. 19, no. 10, pp. 401-406, Oct. 2001.
- [3] S. H. Nagaraj and A. Reverter, "A Boolean-based systems biology approach to predict novel genes associated with cancer: Application to colorectal cancer.," *BMC Syst Biol*, vol. 5, p. 35, 2011.
- [4] R. Mahadevan, J. S. Edwards, and F. J. Doyle, "Dynamic flux balance analysis of diauxic growth in *Escherichia coli*.," *Biophys. J.*, vol. 83, no. 3, pp. 1331-1340, Sep. 2002.