



특집/Bioinformatics 특집의 미래

## Bioinformatics 개관

# PHYSIOME project -Genome project 다음에 해야 할 일

엄 용 회 | E-mail : eammye@snu.ac.kr  
서울대학교 의과대학 교수

- I. 유전체가 밝혀지면?
- II. 퍼지 옴이란 무엇인가?
- III. 과연 이런 방법이 성공할까?

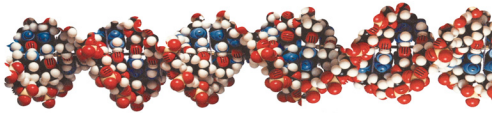
프로테오믹스의 연구가 앞으로 많은 지원을 받을 것으로 예상되는데 과연 우리는 프로테오믹스의 결과를 기다리면 되는 것일까? 그렇지 않다. 오히려 프로테오믹스 연구와 병행하여 실제 삶에 있는 세포·장기·계체에서 일어나는 유전정보의 발현을 더 중요하게 연구해야 한다고 생각한다. 그런 필요에 의하여 생긴 개념이 바로 Physiome(피지옴)이다.

### I. 유전체가 밝혀지면?

이제 인간의 유전자 구조가 밝혀지게 되는 바야흐로 'genome' 시대가 도래하였다. 신문이나 TV에서는 벌써부터 흥분된 논조로 이제 인간 유전자가 밝혀졌으니 유전병을 비롯하여 유전자에 의한 인체 기능, 질병의 경체를 파악하고 나아가서는 치료에 이르기까지 모든 일이 가능하게 된 것처럼 떠들어대고 있다. 과연 그럴까? 그 분야를 전공하지 않은 과학자나 일반인들은 정

말 그런 시대가 도래한 것으로 믿어야 할까? 대답은 보는 사람의 입장에 따라서 달라질 수 있을지 모른다. 분명 한 것은 인간 유전자 구조를 밝히는 것이 끝이 아니라 이제 시작이라는 점이다.

혹자는 '유전체' 연구의 완성은 영어라는 언어에 비유하여 이제 24자의 알파벳의 정체가 밝혀진 것이라고 말하기도 하고, 혹자는 인체를 건물에 비유하면서 이제 집을 짓는 데 필요한 원자재 catalogue가 완성된 것이라고도 한다. 이제 우리는 24자의 알파벳을 이용하여



단어를 우선 만들어야 하고 혹은 짐을 짓는다면 각 용도에 맞는 부품을 만드는 일을 해야 한다. 이것이 바로 생체세포에서 얘기하자면 어떤 유전 정보가 어떤 단백질을 만드는지를 연구하는 'Proteome(프로테옴)' project라고 볼 수 있다. 이제 우리 앞에 사급하게 대두되는 문제는 바로 이 부분의 연구가 진행되어야 하는 점이다.

시간이 흘러 'Proteome' 연구가 진척되면 그 다음은 무엇일까? '유전체' 연구든 '프로테옴' 연구든 기본적으로 실험방법이나 내용이 세포 내 소우주(microcosmos) 속에서 일어나는 현상을 극도로 단순화하여 가정 한 분자 수준의 일이다. 이것은 환원주의(reductionism)에 입각한 시험관 내의 가상적 현실이라 할 수 있다.

그렇다면 실제 세포(Cell), 조직(Tissue), 기관(Organ) 나아가서 인간 개체(whole body or individual)에서는 어떻게 될 것인가?

단순하게 보면 시험관에서 관찰된 사실이 그대로 생체에 적용될 것으로 생각한다(어쩌면 그렇게 믿고 싶을 것이다). 그러나 실제에서 보면 많은 경우 사실이 아니다. 더구나 지금 현재로도 매일매일 산더미처럼 쌓이고 있는 정보들을 보면 그럴 수 없을 것이라는 생각이 든다. 그 많은 정보들은 체계도 별로 없고 대부분의 경우 서로 모순되는 결과들이 많기 때문이다.

프로테옴의 연구가 앞으로 많은 지원을 받을 것으로 예상되는데 과연 우리는 프로테옴의 결과를 기다리만 되는 것일까?

그렇지 않다. 오히려 프로테옴 연구와 병행하여 실제 살아 있는 세포·장기·개체에서 일어나는 유전정보의 발현을 더 중요하게 연구해야 한다고 생각한다.

그런 필요에 의하여 생긴 개념이 바로 Physiome(피지옴)이다.

## II. 피지옴이란 무엇인가?

Genome이라는 알파벳으로부터 프로테옴에 해당하는 단어를 만들고 그 다음엔 필연적으로 여러 단어를 모아 문장을 만들고 여러 구문을 만들고 나아가서는 아름다운 시(詩)를 지어야 비로소 알파벳의 임무가 이루어지는 것 아닐까?

이렇게 문법을 만들고, 구문을 만들고, 나아가 시(詩)까지 만드는 작업이 바로 피지옴이라 할 수 있다.

다른 말로 비유하자면 짐을 짓는 데 있어서 유전체는 원자계 catalogue이고, 프로테옴은 각 부품의 용도별 특성이라고 할 수 있고 설계에서부터 각 부분의 기능을 부여하여 짐을 완성하는 것이 바로 피지옴이라 할 수

있다. 피지옴은 다음과 같이 정의된다. 유전체와 프로테옴 과제에서 얻어진 지식에 수십 년 동안 축적되어 온 분자과학·생화학·세포 생리학·해부학 등의 자세한 지식에 기반을 둔 'in silico cell, in silico organ'이라는 모델을 만들어서 생명 현상을 지배하는 일련의 정량 법칙을 밝히는 과제다.

다시 말하여 많은 수의 유전자와 단백질이 상호 작용으로 어떻게 생명 현상을 유지하고 또 질병을 일으키는 지 밝히고자 하는 새로운 종합 학문 과제다. 이 과제를 수행하기 위한 작업은 생물학적 정보를 자료화하고 가상 세포·장기의 모델을 만들고 이들의 상호 작용, 정량적 기술을 이용한 체계적 접근을 통하여 결국 인체의 기능을 통합한 '가상 인간(virtual human)'을 만드는 것이 목표다. 이러한 피지옴의 유용성은 functional genomics의 좋은 도구, 생체의 생명현상 이해, 질병의 정확한 발병원인 제공, 신약 개발의 중요한 시험과 효능 검증 등이다.

많은 수의 유전자와 단백질이 상호 작용으로 어떻게 생명 현상을 유지하고 또 질병을 일으키는 지 밝히고자 하는 새로운 종합 학문 과제다. 이 과제를 수행하기 위한 작업은 생물학적 정보를 자료화하고 가상 세포·장기의 모델을 만들고 이들의 상호 작용, 정량적 기술을 이용한 체계적 접근을 통하여 결국 인체의 기능을 통합한 '가상 인간(virtual human)'을 만드는 것이 목표다.



특집/Bioinformatics 현자의 미래

## Bioinformatics 개관

### III. 과연 이런 방법이 성공할까?

기존 gene transfer 기술이 가능 연구에 이용된 gene knock-out technology 혹은 transgenic technology의 결과를 보면 피자음이 얼마나 필요한지 잘 알 수 있다.

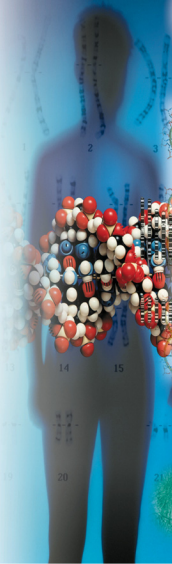
이 기술을 이용하면 유전자 변형을 통하여 생체 기능이 어떻게 달라지는지, 다시 말하면 어떤 유전자가 어떤 기능을 나타내는지 알아낼 수 있을 것으로 생각했었다.

#### 그 결과를 요약하면

- 1) 기존 지식을 재확인하거나 약간의 새로운 정보가 추가되는 경우
  - 심근세포 내 근장 그룹의 Ca-ATPase의 cofactor인 phosphokalsin을 과도 발현시키면 → 심근의 이완이 일어난다.
- 2) 새로운 현상의 발견
  - 심방근에 beta 1 수용체를 다량 발현시키고 beta 1-agonist인 isoproterenol을 투여하면 심근 수축 강화 반응이 오히려 약화됨.
- 3) 새로운 유사물질의 합성 증가
  - 신경에서 NO 생성에 중요한 단계에 작용하는 NO synthase를 knock-out시키면 새로운 isoform의 효소가 발견됨. 보상 기전이 작용한 것으로 해석.
- 4) 아주 많은 수의 새로운 통로 모델이 생성

이 결과에서 보듯이 유전체가 곧 기능이나 질환을 유발한다는 생각이 얼마나 단순한지 알 수 있고 이런 결과들은 피자음의 필요성을 더 강조해 주고 있다.

가상 세포, 장기, 인간(virtual cells, organs and human) : 예를 들어 가상 심장 얘기를 해보자. 옥스포드 대학 D. Noble 교수는 심장세포 하나의 모델을 만들어서 이용한 지 거의 30년이 되어간다. 수없이 많이 쏟아지는 정보를 취사선택(이 부분이 가장 어렵다. 왜냐하면 서로 비슷하면서도 상반된 실험 결과들이 무수히 발표되고 있기 때문에 어떤 결과를 선택하는가의 선택·판단이 가장 중요하다고 할 수 있다. 이런 종류의 모델세포는 많지만 살아 있는 세포처럼 실제와 잘 들어맞는 모델은 별로 없



다)하여 심장세포 모델을 만들어서 그 실제성과 유용성이 검증될 때까지 때문에 가장 우수한 모델이 되었다.

근래에 세계적으로 유명한 여러 실험실과 parallel supercomputer를 이용하여 수백만 수천만 개 이상의 가상 세포가 연결된 심장 장기를 만드는 데 성공하였다. 이를 위하여 유럽에서 가장 큰 슈퍼 컴퓨터를 사용하고 있다. 이렇게 만든 가상 심장은 아직 실제 심장에 비하면 간단하고 모든 것을 갖추지는 못하였다. 그러나 이 가상 심장은 여러 가지로 대단히 유용함이 증명되었다.

1997년에 생긴 일이다. 세계적으로 유명한 Hoffmann-LaRoche 제약회사는 새로운 고혈압 치료제(mifepradil)를 개발하여 임상 실험을 하고 FDA의 승인을 받으려는 단계에 있었다. 그런데 일부 임상 실험 예에서 부작용(여기서는 환자의 심전도상의 약간 이상소견이 보고되었다)이 나타나 승인이 어려운 상황에 있었다. 제약회사는 이 약이 안전하다고 인정받기 위해서는 1,000명 이상의 환자에서 추가로 임상 실험을 하고 안전하다는 증거를 제시해야 했다. 이것은 기약 없는 시간이 소비되는 상황이었다.

이에 이들은 가상 심장을 사용하는 실험에 착수하게 되었고 거기서도 비슷한 결과가 나타났다. 그것은 심장의 기능장애가 심각하여 나타나는 것이 아니라는 사실을 증명하였고 FDA도 이 가상 심장을 이용한 실험 결과를 인정하여 신약으로 인정하게 되었다. 얼마나 많은 시간과 경비가 절약되었는지 모른다. 이 약은 결국 고혈압 약으로 인정되었다. 그러나 얼마 후 제약회사에서 스스로 판매를 중지하였다.

왜냐하면 심장이나 순환계의 기능과는 무관한 부작용이 보고되었기 때문이다. 여기에서 우리는 가상 장기로서 충분치 않고 가상 인진이 필요로 하게 된 것이다. 그러나 이 과정은 얼마나 많은 시일과 노력이 걸릴지 아직 아무도 모른다. 이 약들은 실험실이나 동물실험에서는 좋은 혈압 강하제로 사용되고 있다.

### 가상 질병(virtual diseases)

다음으로 제기되는 문제는 실험 동물이나 환자에게서 일부러 질환 모델을 만들어야만 테스트가 가능한 질병 모



특집/Bioinformatics 현자의 미래

# Bioinformatics 개관

델이다. 현재까지 신약 개발이나 임상 의사들이 새로운 치료 방법을 모색하는 데 있어서 어려운 점이 바로 적당한 모델이 없기 때문에 제한된 범위의 검사나 감증을 할 수밖에 없었던 것이다. 예를 들어서 분자 생물학적으로 혹은 세포 생리학적 수준에서 Ca-통로에 탁월한 효능을 가진 약물을 찾아냈다고 하자. 이 약물이 예를 들어 울혈성 심부전(congestive heart failure, CHF)에 어떤 효과가 있는지는 검증하기 쉽지 않다. 그러나 컴퓨터 모델로 되어 있는 CHF 모델이 있으면 어려운 실험 동물 모델을 만들거나 시도하기 어려운 고상 실험의 노동 대폭 줄어 들 것으로 예상된다. 물론 가상 인간이나 가상 질환 모델은 아직은 극히 초보

근래에 세계적으로 유명한 여러 실험실과 parallel supercomputer를 이용하여 수백만 수천만 개 이상의 가상 세포가 연결된 심장 장기를 만드는 데 성공하였다. 이를 위하여 유럽에서 가장 큰 슈퍼 컴퓨터를 사용하고 있다. 이렇게 만든 가상 심장은 아직 실제 심장에 비하면 간단하고 모든 것을 갖추지는 못하였다. 그러나 이 가상 심장은 여러 가지로 대단히 유용함이 증명되었다.

적 수준이기 때문에 당장 실현 가능성은 희박하지만 일 부 질환은 단일 유전자 이상으로 오는 것도 있으나 (예 : cystic fibrosis 등) 대부분의 경우에는 간단히 정의되지 않기 때문에 복잡한 가상 질환, 가상 인간의 모

델이 절실히 필요한 것이다.

이와 같은 현실은 일부 분자 생물학자들이 생각하고 주장하는 것과는 정면으로 대치되는 것이다. 이 문제에 대해서는 유명한 분자 생물학자이며 유전학자인 미국의 Sydney Brenner의 말을 인용하여 보자. 그는 유전자는 그들이 지칭하여 만들어내는 단백질 분자의 성질만을 규정하고 있다. 그러나 생체 내에서 이들이 어떤 작용을 나타내느냐는 단백질 분자 만에 의하여 결정되 기보다는 오히려 주어진 시스템 내에서 여러 분자들이 어떻게 상호작용을 나타내느냐가 훨씬 더 중요하다. 이와 같이 상호 작용을 이해하고 예측하려면 이들 작용의 상호 작용과 통합된 기능을 이해하여야 한다. 다시 말하여 통합 기능, 다시 말하면 integrative function

of human organ and system에 대한 연구와 이해가 필요한데 virtual organ, virtual human을 다루는 physiome programme이 이것에 대한 중요한 해결의 실마리를 제공할 수 있다고 생각한다.

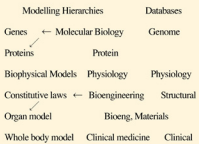
## 현재 진행되는 피지오 과제들

1. Cardiomc project
2. Microcirculation physiome

## 앞으로 진행되어야 할 과제들

1. Brain and Central Nervous System
2. Cardiovascular system
3. Lungs and respiratory system
4. Kidney and urinary system
5. Musculo-skeletal system
6. Alimentary system
7. Reproductive system
8. Endocrine system
9. Haemolymphoid system
10. Integumental system

## Physiome bioinformatics




## 결론

이제 유전체 사업이 거의 끝이 난듯 보인다. 불행히도 한국에서는 이 유전체 연구에 거의 참여도 못하였다. 실망만 하고 있을 일이 아니다.

이제라도 먼 안목으로 피지움 연구에 적어도 관심을 갖기를 촉구한다. 더 중요한 것은 생명과학을 연구하는 학자들이 이런 시각을 가지는 것이 중요하다고 생각한다.

## 앞으로의 전망

Physiome 연구는 현재 세계생리학회, 미국 생리학회, 유럽생리학회에서 심각하게 논의·검토되고 있으며 2001년 뉴질랜드에서 개최되는 세계 생리학회의 주요 심포지움 주제로 되어 있다.

이 physiome project는 너무 방대하고 기존 알려진 모든 생명과학의 지식을 다 포괄하는 매우 야심적인 계획이기 때문에 부분·분야별로 또 시기별로 나누어 진행되어야 이루어질 수 있는 과제다. 

## 참고문헌

- (1) Cheverle B, Clarambault J, Carr F, Dahlt T, Bern B, Brand P, Strosberg D, and Mansier P, Mignie C, Charlotte N, Vermeiren C, Corboeuf E, Denouba E, Ramer E.
- (2) Swynghedauw B. Decreased heart rate variability in transgenic mice over-expressing  $\alpha 1$ -adrenoceptors. *Am. J. Physiol.* 1996; 271: H1465-1472.
- (3) Cowley AJ, Jr. Can APS capture the bright future of physiology? *The Physiologist* 1997; 40: 49-64.
- (4) Cowley WJR and Tonello PJ. The physiome: tool for physiological genomics. In *The physiome project*.
- (5) [www.physiome.org/Res/Fetodocret.1997/abstracts/cowley.html](http://www.physiome.org/Res/Fetodocret.1997/abstracts/cowley.html)
- (6) Dessi JL, Iyer VR, and Brown PD. Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale. *Science* 1997; 278: 690-6.
- (7) Daling B. Integrative physiology: a response. *Physiologist* 1994; 37: 49-55.
- (8) Eberth T. Biotechnology has come to age. *J. Mol. Med.* 1999; 77: 634-639.
- (9) Eberth T, Ray/WJ, Kowalki ZJ, Skinner JE, Graf KE and Bitbauer N. Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol. Rev.* 1994; 74: 1-47.
- (10) Goldbeter A. *Biochemical oscillations and cellular rhythms. The molecular bases of periodic and chaotic behaviour.* Cambridge University Press, 1996.
- (11) Griffin TM. Temporal chaos in the microcirculation. *Cardiovasc. Res.* 1996; 31: 342-356.
- (12) Husted CD, and Fakunding J. Special emphasis panel on integrative research. *Circulation* 1997; 95: 1977.
- (13) Heier P, and Boguski M. Functional genomics: it's all how you read it. *Science* 1997; 276: 601-7.
- (14) Huang PL, Dawson TD, Brett DS, Snyder SH, and MC Fishman. Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. *Cell* 1993; 75: 1273-1286.
- (15) James JF, Hewett TE, and Robbins J. Cardiac physiology in transgenic mice. *Circ. Res.* 1999; 82: 407-415.
- (16) Jasson S, Mignie C, Mason-Blanche P, Montano N, Mayer L, Vermeiren C, Mansier P, Courmi P, Millani A, and B. Swynghedauw. Instant power spectrum analysis of heart rate variability during orthostatic stress using a time-frequency domain method. *Circulation* 1997; 96: 3521-3526.
- (17) Kadambi VJ, Romiah S, Hamer JM, Hot BD, Don GW, Walsh RA, and Kranias EG. Cardiac-specific over-expression of phospholamban alters calcium kinetics and resultant cardiomyocyte mechanics in transgenic mice. *J. Clin. Invest* 1996; 97: 533-9.
- (18) Long Range Planning Committee. The sun breaks through the clouds: a bright future for physiology. *The Physiologist* 1996; 39: 375-88.
- (19) Peng CK, Buldyrev SV, Goldberger AL, Havlin S, Sornio F, Simons M, and Stanley HE. Long-range correlations in nucleotide sequences. *Nature* 1992; 356: 169-70.
- (20) Person FB, and Wagner CD. General principle of chaotic dynamics. *Cardiovasc. Res.* 1996; 31: 332-41.
- (21) Swynghedauw B. Transgenic models of myocardial function. *Heart Failure Rev* 1996; 1: 277-290.