

특/별/기/고

Systems Biology



Division of Biology
California Institute of Technology
최 상 돈
schoi@caltech.edu

분자 생물학의 눈부신 발전으로 많은 생물학적 발견들이 있었으나 대부분 단편적인 지식일 뿐 생명의 논리에 대한 전체적이고도 기본적인 의문점들은 아직 명확히 설명되고 있지 않다. 사실 각각의 유전자 산물은 단독으로 행동하는 것이 아니고 다른 유전자 산물들과 함께 상황에 따라 달리 반응을 보이기 때문에, 결국 생명 현상은 모든 구성 성분들의 복잡한 network로 설명되어야 하고, 따라서 간단한 현상이라도 분자 수준에서의 변화는 엄청나게 복잡할 수밖에 없다. 최근 새롭게 등장하고 있는 systems biology는 genomics, transcriptomics, proteomics, interactomics, metabonomics (또는 metabolomics), phenomics, localizomics 등을 통해 얻은 다량의 데이터를 융합하여 molecule들의 기능을 종합적으로 이해하고자 하는 학문의 형태이다. 즉, omics 수준에서의 정보들을 집대성하여 전체적인 생물학적 반응 시스템의 모델을 얻고자 함이다.

각 분야를 간단히 언급해 보자. 우선 다양한 생물들의 genome sequencing 완성이로 염기서열 구조만을 보고도 유전자의 추론 및 그 기능을 예측할 수 있게 되었다. 예를 들면, 원형질막 receptor들의 염기서열 구조를 분석하여 receptor family들간의 계통분류를 수행할 수 있고, 인간과 다른 생명체들 사이의 상응하는 receptor나 유전자 중복으로 발생해 유사한 기능을 갖는 paralog를 광범위하게 연구할 수도 있다. DNA microarray나 serial analysis of gene expression (SAGE)을 이용해 다양한 환경에서 수천개 유전자의

발현 상태를 추적할 수 있는 transcriptome의 발전은 systems biology의 태동을 알리는 신호였다. 그러나 단백질의 양이 mRNA의 정도에 의해 정확히 대변되는 것은 아니므로, 2-D gel electrophoresis와 mass spectrometry의 활용을 통해 실제 단백질을 식별하기 위한 proteome의 연구가 또한 가속되었다. 한편 단백질은 여러 가지 post-translational modification에 의해 기능을 한다. 단백질의 인산화는 주요 modification 중 하나로 protein radiolabeling, immobilized metal affinity chromatography (IMAC), 또는 인산화된 아미노산의 chemical derivitization으로 확인할 수 있다. 우선 상호관련 network는 단백질-단백질, 단백질-DNA, 또는 단백질-RNA 결합관계를 interactome mapping에 반영함으로써 취득할 수 있다. Yeast two-hybrid system (Y2H)은 단백질-단백질 결합관계를 대규모로 신속하게 검색하는데 전형적으로 사용된 방법이다. 대사물질들의 변화과정을 추적하는 metabonome에는 NMR spectroscopy를 사용한다.

다음으로 생각할 수 있는 것이 표현형에 따라 분석하는 phenome이다. Phenome은 특정 유전자의 기능을 간섭하면서 관찰되는 표현형에 따라 분석한다고 보면 된다. 세포의 생존 능력이나 특정 현상 (예: chemotaxis)과 관련이 있는지 없는지를 유전자 또는 ligand와 연관지어 연구하는 것이다. C. elegans의 경우 RNA-mediated interference (RNAi)를 이용하여 치명적인지, 번식력은 있는지와 같은 형질들이 genome 규모에서 측정되고 있다. 전사체나 단백질의 세포내 위치를 확인하는 localizome 또한 중요하다. 다세포 생명체에서는 어떤 단백질이나 상호 결합하는 단백질들이 세포 내에서 발현된다 할지라도 특정 지역으로 이동해야만 반응을 하는 경우가 자주 있기 때문이다. 궁극적으로 이 모든 정보들을 종합하여 체계적으로 분석 연구하기 위해 필요한 것이 컴퓨터 생물학이다. 다양한 분석방법들을 동원하여 어느 유전자 또는 어느 단백질들이 각각의 생물학적 조건하에서 어떤 pathway들을

Korea Genome Organization

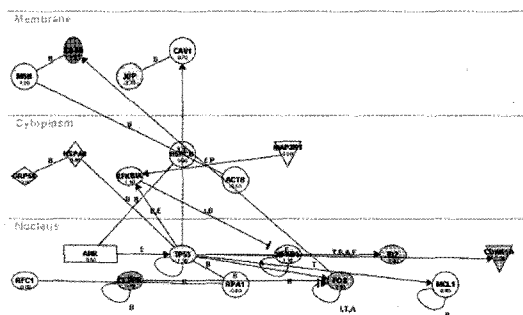
특/별/기/고

통해 함께 행동하는가를 체계화해야 하기 때문이다 (예: 그림 1).

이러한 총괄적, 체계적, 대단위적 접근 방법에도 문제 점은 있다. 데이터 자체가 거대하기 때문에 잘못된 정보가 유입될 수 있고, 때로 유발되는 false negative로 인한 특정 정보의 상실, 또는 false positive로 인한 잘못된 해석이 불가피하다. 이런 문제점을 극복하기 위해서는 두 종류 이상의 omics 데이터를 융합시켜야 한다. 다수의 omics 데이터를 통합함으로써 상호 검증받을 수 있고, 보다 건실한 기반 위에 실질적인 유전자들 간의 기능 유추가 가능해지고, 이를 통해 확실한 생물학적 이론 및 가설을 성립할 수가 있다.

결론적으로, 모든 omics 정보들을 종합하여 한 유전자에 대한 지식을 다수 유전자들의 network 개념으로 확대해 간다. 이는 해당 시스템의 기본 모델이 된다. 기본 모델 상에 있는 유전자, 단백질, 또는 그 밖의 구성요소들을 유전적으로, 조건적으로 동요 (perturbation) 시킴으로써 network을 구성하고 있는 다른 성분들의 반응을 관찰하고 이를 다시 기본 모델에 가미한다. 새롭게 수득되는 정보도 적절하게 보충한다. 이 과정을 반복함으로써 검증된 모델로서의 생물학적 network 및 더 나아가 수식들은 오묘한 생명의 논리를 이해하는데 지금까지의 학문과는 색다른 systems biology만의 안목을 제공할 것이다.

그림 1. Mouse의 retina에서 빛에 의한 apoptosis 과정 중에 관찰되는 network.



<덧붙이는 말>

“..... (중략)

투명하게 하소서.

왜곡이나 거짓이나 흐림이 없게 하시고

무엇이 내 마음을 통과할 때 그대로 지나가게 하소서.

그 때 무엇인가 덧붙는다면 그것은

사랑이나 이해나 감사나 희망이게 하소서.

..... (중략)

하루해가 길지 않다는 것을 알게 하시고

내 앞에 나타날 내일을 설렘으로 기다리게 하소서.

나이가 들어 쇠약하여질 때도

삶을 허무나 고통으로 생각하지 않게 하시고

나이가 들면서 찾아오는 지혜와 너그러움과

부드러움과 안정을 좋아하게 하소서.

..... (중략)

건강을 주소서.

그러나 내 삶과 생각이

건강의 노예가 되지 않도록 하소서.

일하는 동안에는 열정이 식지 않게 하시고

열정이 식어 갈 때는 다음 사람에게

일을 넘겨주고 자리를 떠나게 하소서.

..... (중략)“

‘명상의 글을 보냅니다’ 라는 말씀과 함께 대학원 은 사님께서 보내주신 글이다. 평상시 늘 진지하신 표정과 끊임없이 탐구하시는 과학적 열정의 모습만을 보아 온 나로서는 무척 예외적인 느낌이 드는 순간이었다. 무엇보다도 자연과학을 연구하는 과학자로서의 인생을 살다가 터득한 철학은 일반인의 철학과는 사뭇 다른 깊이가 있다. 존경하는 은사님으로부터 인생의 교훈을 시구로 듣는다는 것은 꽤 행복한 일일 뿐더러 나에게 많은 것을 돌아보게 하는 계기가 되었다. 근간 읽은 몇몇 이야기속 주인공들의 삶을 열거함으로써 과학자이기 전에 한 인간인 우리들의 삶을 묵고(?考)하고자 한다.

특/별/기/고

Booker Washington - 'Up from slavery'는 미국 흑인 사회의 선각자요 교육자였던 Booker Washington의 자서전이다. 1856년 Virginia에서 노예의 아들로 태어나 곧 노예 해방을 맞고 소금 공장, 탄광에서 일하다 공부해야겠다는 열망에 Hampton에 가서 사범 농업학교에 입학, 소사 노릇을 하면서 졸업을 한다. 한동안 교편을 잡은 뒤, 은사였던 Samuel Armstong의 초청으로 모교에 가서 아메리칸 인디언들을 교육하다, Alabama주 Tuskegee에 설립된 사범 산업학교의 책임자가 된다. Tuskegee 산업학교의 성공은 곧 Booker Washington을 미국 유수의 교육자로 만들었고 그를 또한 미국 흑인들의 가장 영향력 있는 대변자로 성장하게 만들었다. 1856-1915년간 59년의 인생이었다. 교육자의 인생이다. 굳이 Booker Washington의 예를 든 것은 크게 화려하지 않으면서, 어찌면 이 글을 읽는 모든 독자들에게도 가능한 삶의 형태이기 때문이다.

Edgar Allan Poe - 또 다른 Virginia 사람으로 Edgar Allan Poe는 1809년에 태어나 만 세 살도 안되어 양친을 여의고 Virginia주 Richmond의 연초 수출업자의 양자로 들어가나 도박과 반항심으로 학교에서 퇴학당한다. 그후 문학으로 입신하여 한국인에게 잘 알려져 있는 'Annabel Lee'와 같은 시를 통해 시인으로서의 명성을 얻었으나, 경제적으로는 넉넉지 못하였고 술에 찌들어 생활하다 만 40세로 생애를 마친다. 그의 소설 'The Gold-Bug'를 읽으면서 돌아 본 그의 일생이다. Poe의 다른 작품들과 마찬가지로 'The Gold-Bug'는 1인칭 설화로서 이야기의 설화자는 'I'이다. 자기의 세계에 몰두하는 그의 내면적 모습을 볼 수 있다. 고뇌에 찬 문학가의 인생이다.

Jeanne d'Arc - 프랑스의 Lorraine에 사는 Jeanne d'Arc 소녀는 천사들을 눈으로 보고 또 그들과 대화도 나눌 수 있었다. Jeanne d'Arc는 천사들로부터 영국군의 침공으로부터 프랑스를 구출하고 황태자 Charles를 프랑스 국왕으로 대관하라는 하나님의 뜻을 받들어 용감하게 행동한다. 나중에 포로가 된 Jeanne d'Arc는

영국군의 지배하에 있는 지방 종교재판소에서 마녀의 혐의를 받고 화형에 처해진다. 신앙적 인생이다.

A Mother - 소설 속에 나오는 이야기이나 남의 생명을 위해 극단적으로 헌신하는 삶의 예도 있다. 동화 '못 생긴 오리 새끼'나 '인어 공주'로 유명한 Hans Andersen의 'The story of a mother'는 어머니의 자식을 위한 희생정신을 그리고 있다. 병을 앓다가 마침내 죽음의 신이 데려간 자식을 되찾으려는 한 어머니의 눈물나는 행동, 심정을 묘사하고 있다. 그러나 어머니는 그것이 하나님의 뜻인 것을 알고 그 죽음을 온전하게 받아들인다. 그 아이의 세상살이가 행복할 수도 극도로 불행할 수도 있다는 의미 심장한 죽음의 신의 말에 그녀는 다음과 같이 기도한다: "Thou knowest best - don't listen to me when I pray contrary to thy will. Don't listen to me!". 어머니의 헌신적인 삶이다.

The Fir Tree - 우리의 삶은 어떠한 것일까? Andersen의 또 다른 동화 'The fir tree' 속에 나오는 전나무는 아닐까? 이 동화 속에서는 전나무를 빌어 인간의 야심이나 욕망, 이를 충족하지 못하는데서 오는 욕구 불만 등을 풍자하고 있다. 이 나무는 항상 미지의 세계를 동경하며 크리스마스 tree가 되어 화려한 단장을 하고 뭇 사람의 시선을 끄는 것이 꿈이었다. 전나무는 그 인생의 끝에서 기다리는 장작이 되어 불에 타 없어지는 시간이 있음을 깨닫지 못하였다. 불에 타서 재로 변함으로 써 - Life for the tree was over and so is the story. 많은 사람들의 삶이다.

과학자로서 단순히 눈앞에 보이는 research fund를 따기 위해 또는 논문거리가 될까하여 목을 매기 보단 삶의 본질에 던져진 절실한 과학적 의문들을 해결하기 위해 노력하고 싶다.

Korea Genome Organization