

# 비선형시스템 관점으로부터 세포 신호전달경로의 동역학 분석

## Dynamical Analysis of Cellular Signal Transduction Pathways with Nonlinear Systems Perspectives

김현우, 조광현\*  
(Hyun-Woo Kim and Kwang-Hyun Cho)

**Abstract :** Extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway is one of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signal transduction pathways. This pathway is known as pivotal in many signaling networks that govern proliferation, differentiation and cell survival. The ERK signaling pathway comprises positive and negative feedback loops, depending on whether the terminal kinase stimulates or inhibits the activation of the initial level. In this paper, we attempt to model the ERK pathway by considering both of the positive and negative feedback mechanisms based on Michaelis-Menten kinetics. In addition, we propose a fraction ratio model based on the mass action law. We first develop a mathematical model of the ERK pathway with fraction ratios. Secondly, we analyze the dynamical properties of the fraction ratio model based on simulation studies. Furthermore, we propose a concept of an inhibitor, catalyst, and substrate (ICS) controller which regulates the inhibitor, catalyst, and substrate concentrations of the ERK signal transduction pathway. The ICS controller can be designed through dynamical analysis of the ERK signaling transduction pathway within limited concentration ranges.

**Keywords :** ERK signaling pathway, fraction ratio model, nonlinear dynamics, oscillations, ICS controller

### I. 서론

수학적 토대 위에 체계적이고 복잡한 이론을 발전시켜 온 제어시스템 이론은 산업혁명의 원동력이었던 증기기관의 속력조절에 제어기법이 도입되면서 특히 주목 받기 시작하였고 세계대전을 계기로 비약적인 발전을 이루게 되었다. 또한, 현대 산업의 각종 공정과 시스템들이 대형화되고 고도화됨에 따라 그 필요성은 더욱 증대되고 있다. 특히, 이러한 제어시스템 이론은 미래산업 분야의 기반기술로서 기대와 주목을 받고 있다. 최근 이러한 제어시스템 이론을 기반으로 생명시스템의 동역학적 현상을 지배하는 구성요소의 상호관계 및 상호작용을 규명하기 위한 시스템생물학 연구가 활발히 진행되고 있다[1][2].

세포내 신호전달경로에서 기질, 촉매 그리고 억제제 등은 그 결합 위치에 따라 자연계에 다양한 상태로 존재하며 각각 고유한 기능을 수행한다. 이러한 신호전달경로 모델에 대한 기준 연구에서는 통상 단순 질량활동 또는 Michaelis-Menten 동역학에 따른 수학적 모델을 기반으로 한다[3][5]. 이러한 연구 모델은 자연계에 존재하는 다양한 상태 중 결정적으로 하나의 상태만을 고려한다. 따라서 모델이 제한적일 뿐만 아니라 자연계의 다양한 상태를 고려한다면 그 모델의 복잡성을 포용하지 못하는 단점이 있다.

논문에서는 이러한 기준의 질량활동 또는 Michaelis-Menten 연구 모델을 포함할 뿐만 아니라 더 나아가 실제 시스템에 다양하게 존재하는 모든 상태들의 동역학을 분석할 수 있는 분해비율(fraction ratio) 동역학 개념을 새로이 도입한다. 더욱 이 이러한 개념을 바탕으로, 최근 추가로 밝혀진 억제제를 모델의 중요한 요소로 추가함으로써 보다 실제 상황에 유사한 모델을 제시한다. 또한, 기질과 촉매 그리고 억제제 등의 결합 위치에 따라 실제 시스템에 존재하는 모든 상태들의 동적특성을 규명한다. MAPK(Mitogen-activated protein kinase) 신호전달경로 시스템을 구성하고 있는 단백질 가운데 활성화된 ERK(extracellular-signal-regulated kinase)는 핵으로 전위(translocation)하여 유전자의 전사에 영향을 주거나 궤환(feedback loop)을 형성하여 시스템의 동적특성에 중요한 영향을 미친다. 본 논문은 이러한 단백질의 조절을 위한 기준으로 억제, 촉매, 기질(inhibitor, catalyst, and substrate: ICS) 제어기 개념을 제시한다. ICS 제어기는 신호전달경로 시스템의 네트워크를 형성하고 있는 각 억제, 촉매, 기질의 농도를 조절함으로 활성화된 ERK의 동역학을 간접적으로 영향을 받게된다. 이러한 제어메커니즘에 의해 제한된 범위에서 비선형시스템인 신호전달경로의 동적특성이 조절되는 것이다.

본 논문의 구성은 다음과 같다. 2절에서는 제어시스템 이론을 응용하고자 하는 신호전달경로 시스템의 물리적 현상을 기술하고 이에 대한 개요도 및 Michaelis-Menten 동역학에 따른 수학적 모델을 제안하며 질량활동과 Michaelis-Menten 동역학에 따른 분해비율 동역학 모델을 제안한다. 3절에서는 신호전달분해비율과 신호전달경로 시스템의 동적특성을 규명한다. 마지막으로 4절에서는 신호전달경로 시스템의 동적특성을 이용한 ICS 제어기 개념의 도입과 대표적으로 억제(I), 촉매(C), 그리고 기질(S) 제어기에 대해 각각 알아본다.

\* 책임저자(Corresponding Author)

논문접수 : 2004. 9. 20., 채택확정 : 2004. 10. 26.

김현우 : 울산대학교 전기전자정보시스템공학부(hwkims@empal.com)  
조광현 : 서울대학교 의과대학 의학과 및 서울대학교 생명공학공동연구원(ckh-sb@snu.ac.kr)

이 연구는 서울대학교 신임교수 연구경착금으로 지원되는 연구비  
와 과학기술부 국책연구사업 시스템생물학사업단 연구비(M10309  
000006-03B5000-00211)로 수행되었습니다.

## II. 신호전달경로 시스템

MAPK 경로는 여러 세포내 신호전달경로에 공통적으로 존재하는 매우 중요한 신호전달시스템으로 알려져 있다[4]. 이 경로는 효모균으로부터 포유동물에 이르기까지 다양하게 많은 세포내에 존재하며 세포증식, 분화, 분열, 그리고 생존과 죽음이라는 기본적인 세포작용을 제어한다. MAPK 경로는 MAPKKK(MAPK kinase kinase), MAPKK(MAPK kinase), 그리고 MAPK에 이르는 3단계로 구성된다. 일반적으로 MAPKKK는 MAPKK를 인산화하여 활성화시키고 활성화된 MAPKK는 다시 MAPK를 활성화 시킨다[5]. 본 논문에서는 이러한 MAPK 경로 가운데 널리 알려진 ERK 경로에 초점을 맞추고 이 경로에 최근 추가로 밝혀진 RKIP(Raf kinase inhibitor protein)을 고려한다. 본 논문에서는 RKIP을 고려한 ERK 신호전달경로를 RKIP 경로 또는 그냥 신호전달경로라고 지칭하기로 한다.

RKIP 신호전달경로의 동적 현상은 상위단계에서 수용체가 성장인자로부터 자극을 받아 활성화되어 보조 단백질인 Shc (Src homology and collagen domain protein)의 타이로신 인산화를 촉진시킴으로써 시작된다. 이러한 Shc는 보조 단백질인 Grb2(growth factor receptor binding protein 2) 와 결합하여 Shc/Grb2 콤플렉스(complex) 형태를 유지한다. Shc/Grb2 콤플렉스는 세포질 구아닌(guanine) 핵산 대체 단백질인 SOS(Son of sevenless homologue protein)를 Ras-GDP가 위치한 세포막에 불러들여 Shc/Grb2/SOS의 3중 중합체(complex)를 형성한다. 이러한 삼중 중합체는 Ras-GDP와 상호작용하며 SOS는 비활성 형태의 Ras-GDP를 활성 형태의 Ras-GTP 전환을 촉진시킨다[6]. 이 때, 활성화된 ERK-PP는 SOS 중합체 분해를 유발하고 부케환 루프를 형성한다[5]. 활성화된 Ras-GTP는 MKKK(unknown membrane kinase)와 높은 친화력으로 결합하고 이러한 Ras-GTP/MKKK 중합체로 인해 Raf-1은 세포질에서 세포막으로 불러들여진다. 그러나, 이후 일어나는 활성에 대한 이해에는 많은 연구가 필요하다[4][7][8]. 활성화된 Raf-1\*은 두개의 MEK 세린(serine) 잉여체(residue) 의 인산화를 촉진시킨다. 활성화된 MEK-P와 MEK-PP는 타이로신(tyrosine) 과 트레오닌(threonine) 잉여체 인산화를 촉진시키며 ERK를 ERK-P와 ERK-PP로 전환시킨다[6][9][10]. 이때, 활성 정궤환을 형성한다[4]. RKIP은 Raf-1과 MEK와의 물리적인 상호작용을 통해 MEK가 인산화되는 과정을 방해 할 뿐만 아니라 Raf-1/MEK 중합체를 분리시킬 수 있다. 그러나 RKIP은 Raf-1 또는 MEK가 인산화 되는 것을 방해하지는 않는다. RKIP은 Raf-1과 결합하여 중합체 형태를 이루지만 RKIP이 활성화되지 않은 Raf-1과 결합하는지 또는 활성화된 Raf-1\* 와 결합하는지에 대한 정확한 사실은 밝혀지지 않고 있다 [7][8]. 그러나 RKIP은 Raf-1(Raf-1 또는 Raf-1\*)과 MEK가 결합하여 중합체 형태를 이루는 것을 방해하며 연쇄적인 신호 전달을 방해하므로 본 논문에서는 RKIP이 Raf-1\* 와 결합하여 Raf-1과 MEK의 상호작용을 방해하는 것으로 가정한다. 중합체 형태의 RKIP/Raf-1\*은 성장인자에 의해 제어된다. 이 때, 주어지는 자극은 RKIP을 Raf-1\*로부터 분리시키고 MEK 와 ERK의 활성화를 야기시킨다.

그러나 RKIP을 활성화시키는 ERK-PP의 활성이 감소된다면 RKIP은 Raf-1\*와 재결합하여 다시 중합체 형태를 이루고 MEK와 ERK의 활성화를 억제하게 된다[4][7][8]. 그럼 1의 S01×Raf-1\*은 RKIP의 영향으로 S01의 최대값인 1이하의 비율로 Raf-1\* 신호가 연쇄적으로 전달되는 것을 나타낸다. 그림 1에 대한 비선형 상태방정식은 (1)과 같다.

$$\begin{aligned} \frac{d[Raf - 1]}{dt} &= -V_1 + V_2 \\ \frac{d[Raf - 1^*]}{dt} &= V_1 - V_2 \\ \frac{d[MEK - P]}{dt} &= -V_3 + V_4 \\ \frac{d[MEK - PP]}{dt} &= V_3 - V_4 \\ \frac{d[ERK - P]}{dt} &= -V_5 + V_6 \\ \frac{d[ERK - PP]}{dt} &= V_5 - V_6 \\ \frac{d[RKIP]}{dt} &= -V_7 + V_8 \\ \frac{d[RKIP^*]}{dt} &= V_7 - V_8 \end{aligned} \quad (1)$$

(1)의 속도방정식은 다음 (2)와 같다.

$$\begin{aligned} V_1 &= \frac{V_{\max 1} \cdot [Raf - 1]}{[(K_{m1} + [Raf - 1]) \cdot (1 + ([ERK - PP] / K_T)^n)]} \\ V_2 &= \frac{V_{\max 2} \cdot [Raf - 1^*] \cdot S01}{(K_{m2} + [Raf - 1^*] \cdot S01)} \\ V_3 &= \frac{k_3 \cdot [Raf - 1^*] \cdot S01 \cdot [MEK - P]}{(K_{m3} + [MEK - P])} \\ V_4 &= \frac{V_{\max 4} \cdot [MEK - PP]}{(K_{m4} + [MEK - PP])} \\ V_5 &= \frac{k_5 \cdot [MEK - PP] \cdot [ERK - P]}{(K_{m5} + [ERK - P])} \\ V_6 &= \frac{V_{\max 6} \cdot [ERK - PP]}{(K_{m6} + [ERK - PP])} \\ V_7 &= \frac{k_7 \cdot [ERK - PP] \cdot [RKIP]}{(K_{m7} + [RKIP])} \\ V_8 &= \frac{V_{\max 8} \cdot [RKIP^*]}{(K_{m8} + [RKIP^*])} \end{aligned} \quad (2)$$

여기서 (1), (2)는 Michaelis-Menten 동역학에 따라 정립된 것이며 농도 보존 관계는 다음 (3)과 같다.

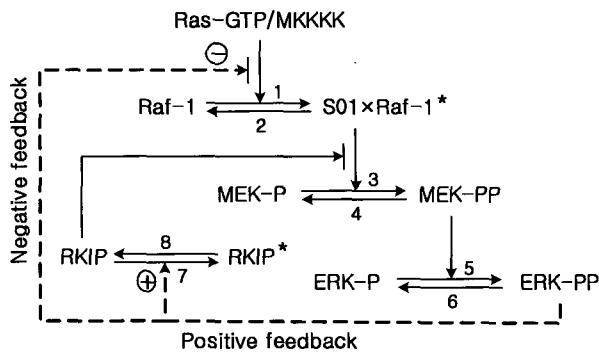


그림 1. RKIP 신호전달경로의 동역학 개요도.

Fig. 1. Schematic diagram of the RKIP signal transduction pathway.

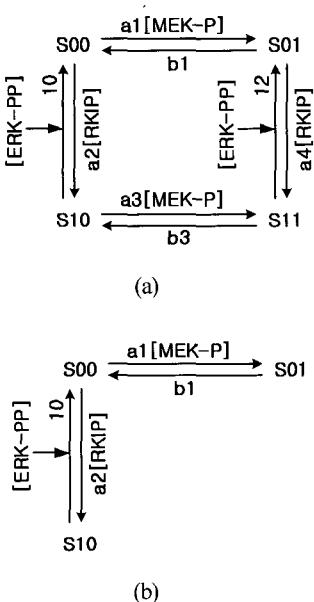


그림 2. (a) 조합 가능한 Raf-1\*의 분해비율 동역학 개요도, (b) 자연계에 실제 존재하는 Raf-1\*의 분해비율 동역학 개요도.

Fig. 2. (a) A fraction ratio kinetic model showing all possible states of Raf-1\*, (b) A fraction ratio kinetic model for real states of Raf-1\*.

$$\begin{aligned} [Raf - 1]_{total} &= [Raf - 1] + [Raf - 1^*] \\ [MEK]_{total} &= [MEK - P] + [MEK - PP] \\ [ERK]_{total} &= [ERK - P] + [ERK - PP] \\ [RKIP]_{total} &= [RKIP] + [RKIP^*] \end{aligned} \quad (3)$$

자연계에서 활성화된 Raf-1\*는 여러 형태로 존재한다. 즉, Raf-1\*의 결합 위치는 특이성에 따라 다수의 형태로 존재 가능하며 이에 따라 존재 가능한 상태변수들도 다양하다. 이와 같이 다양한 상태변수들은 각각 고유한 의미를 지닌다. 그러나 이 가운데 하나의 상태 변수만을 결정적으로 고려하기엔 모델의 한계가 있다. 따라서 본 논문은 활성화된 Raf-1\*의 총

표 1. RKIP 신호전달경로의 반응번호 및 파라메터 값.

Table 1. Reaction number and parameter values of the RKIP signal transduction pathway.

반응번호	파라메터 값
1	$V_{max1} = 2.5, K_{m1} = 10, n = 1, K_T = 9$
2	$V_{max2} = 0.25, K_{m2} = 8$
3	$k_3 = 0.025, K_{m3} = 15$
4	$V_{max4} = 0.75, K_{m4} = 15$
5	$k_5 = 0.025, K_{m5} = 15$
6	$V_{max6} = 0.5, K_{m6} = 15$
7	$k_7 = 0.025, K_{m7} = 15$
8	$V_{max8} = 5.0, K_{m8} = 15$
9	$a_1 = 0.025, b_1 = a_1/10$
10	$a_2 = 0.025, k_{10} = 0.025, K_{m10} = 15$ $[Raf - 1]_{total} = 100, [MEK]_{total} = 300$ $[ERK]_{total} = 300, [RKIP]_{total} = 3000$
총농도	

재 가능한 상태들을 모두 고려하여 각 상태의 분해비율 및 동적특성을 알 수 있는 분해비율 동역학 모델을 제안한다. 이에 Raf-1\*와 결합할 수 있는 것은 MEK-P와 RKIP이 있으며 Raf-1\*의 조합 가능한 모든 상태는 그림 2(a)와 같다[4].

그림 2에서 S00은 Raf-1\*, S01은 Raf-1\*/MEK-P, S10은 Raf-1\*/RKIP, 그리고 S11은 Raf-1\*/RKIP/MEK-P를 나타낸다. 본 논문에서는 Raf-1\*가 MEK-P와 결합 할 때만 신호가 연쇄적으로 전달된다고 가정한다. 이 때, S01 Raf-1\*/MEK-P의 상태를 신호전달분해비율이라고 정의한다. 따라서 S01의 분해비율로 Raf-1\*의 신호가 MEK로 전달되는 것을 나타낸다. Raf-1\*의 결합 위치에 따라 존재 가능한 모든 상태는 그림 2 (a)와 같지만 실제 자연계에서 Raf-1\*는 MEK-P 그리고 RKIP과 동시에 결합하지는 않는다[4][8]. 따라서 그림 2 (a)로부터 존재하지 않는 상태 S11을 제외하면 그림 2 (b)와 같다. 그러므로 자연계에 실제 존재하는 Raf-1\*의 분해비율은 그림 2 (b)와 같고 이에 대한 비선형 상태방정식은 (4)와 같다.

$$\begin{aligned} \frac{dS01}{dt} &= V_9 \\ \frac{dS10}{dt} &= V_{10} \end{aligned} \quad (4)$$

(4)의 속도방정식은 (5)와 같다.

$$\begin{aligned} V_9 &= a_1 \cdot [MEK - P] \cdot S00 - b_1 \cdot S01 \\ V_{10} &= a_2 \cdot [RKIP] \cdot S00 - \frac{k_{10} \cdot [ERK - PP] \cdot S10}{(K_{m10} + S10)} \end{aligned} \quad (5)$$

여기서 (4), (5)는 질량활동과 Michaelis-Menten 동역학을 따

르며 S00의 값은 보존조건  $\sum_{i,j} S_{ij} = 1$ 의 관계로부터 결정된다. RKIP 신호전달경로와 분해비율 모델의 각 반응번호와 파라메터 값은 표 1과 같다. 표 1에서 각각의 단위는, 최대효소 속도( $V_{max1}, V_{max2}, V_{max4}, V_{max6}, V_{max8}$ )는  $nM \cdot s^{-1}$ 로 주어지고 농도와 Michaelis 상수( $K_{m1} - K_{m8}, K_{m10}$ )는 nM로 주어지며 촉매속도상수( $k_3, k_5, k_7, k_{10}, a_1, a_2, b_1$ )는  $s^{-1}$ 로 주어진다. 표 1의 반응번호 7, 8, 9, 10 그리고  $[RKIP]_{total}$ 은 추측된 값이며 그 이외, 모든 파라메터 값은 [5]를 참조한 것이다.

### III. 신호전달경로 시스템 동적 특성

분해비율 시스템은 (4)와 같이 2개의 비선형 상태방정식으로 표현 가능하며 자극에 대한 분해비율의 적용을 위해 각 MEK-P, ERK-PP 그리고 RKIP을 변수로 다룬다. 또한, 시간이 0[min] 일 때, 각 변수들의 농도 변화를 단계적으로 시스템에 적용하고 신호전달분해비율의 시간에 대한 변화추이를 확인한다. 이 때, 각 경우에 대해 표 1의 고정된 파라메터 값은 동일하게 적용된다.

먼저 MEK-P를 변수로 두고 이에 대한 변화를 시스템에 적용한 결과는 그림 3과 같다. MEK-P의 농도가 증가할수록 시간변화에 대한 신호전달분해비율 또한 증가하며 1에 근접해 가는 것을 알 수 있다. 이것은 그림 2로부터 모든 속도방정식이 고정되어 있는 상태에서 MEK-P의 농도가 증가하면 이의 직접적인 영향으로 분해비율 S00의 상태값은 감소하기 때문이다. 이로 인해 신호전달분해비율 S01의 상태값은 상대적으로 증가하게 된다.

따라서 MEK-P의 농도가 증가하면 자연계에 존재하는 Raf-I\*/MEK-P 상태 역시 상대적으로 증가한다는 것을 알 수 있다. 상태 ERK-PP의 농도 변화를 시스템에 적용한 결과는 그림 4와 같다. ERK-PP의 농도가 0에서 3000[nM]까지 증가함에 따라 시간변화에 대한 신호전달분해비율도 증가하며 1에 근접함과 동시에 진동이 없어지는 것을 확인할 수 있다. 이 결과에 대한 해석 역시, 그림 2로부터, ERK-PP의 농도가 증가하면 이의 직접적인 영향으로 분해비율 S10의 상태값은 감소하며 이로 인해 S00의 상태값은 상대적으로 증가하고 이 결과 신호전달분해비율 S01은 간접적인 영향으로 증가하게 됨을 알 수 있다. 따라서 MEK-P의 농도가 증가하면 자연계에 존재하는 Raf-I\*/MEK-P의 상태 역시 상대적으로 증가한다는 것을 알 수 있다.

마지막으로 억제제인 RKIP의 농도 변화를 시스템에 적용한 결과는 그림 5와 같다. RKIP의 농도 0에서 50000[nM]까지 증가시킨 결과 신호전달분해비율의 시간변화에 대한 크기는 일정한 비율로 감소하는 것을 확인할 수 있다. 이것은 RKIP의 농도가 증가하면 이의 직접적인 영향으로 분해비율 S00의 상태값이 감소하고 이로 인해 S10의 상태값은 상대적으로 증가하며 이 결과 신호전달분해비율 S01이 간접적인 영향으로 감소하게 되기 때문이다. 따라서 RKIP의 농도가 증가하면 자연계에 존재하는 Raf-I\*/MEK-P 상태의 경우는 상대적으로 감소한다는 것을 알 수 있다.

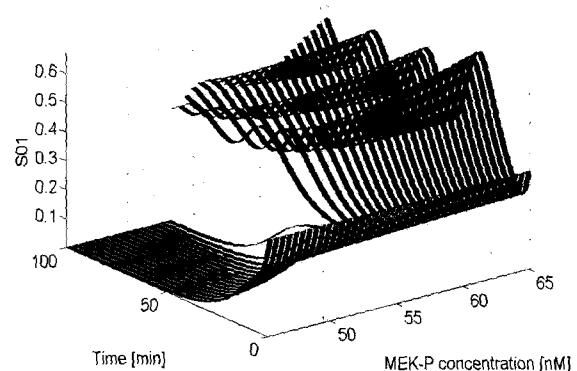


그림 3. MEK-P 농도변화에 대한 신호전달분해비율 동적특성.

Fig. 3. Dynamical property of the signal transduction fraction ratio w.r.t. the variation of MEK-P concentration.

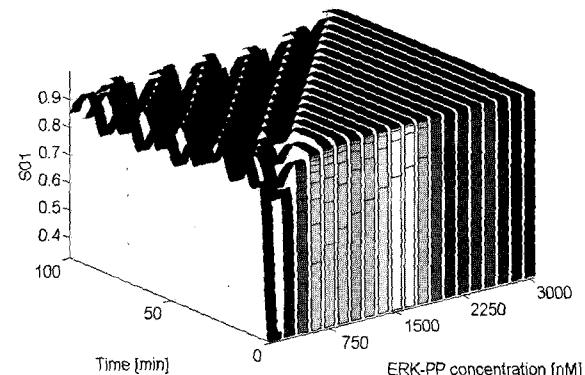


그림 4. ERK-PP 농도변화에 대한 신호전달분해비율 동적특성.

Fig. 4. Dynamical property of the signal transduction fraction ratio w.r.t. the variation of ERK-PP concentration.

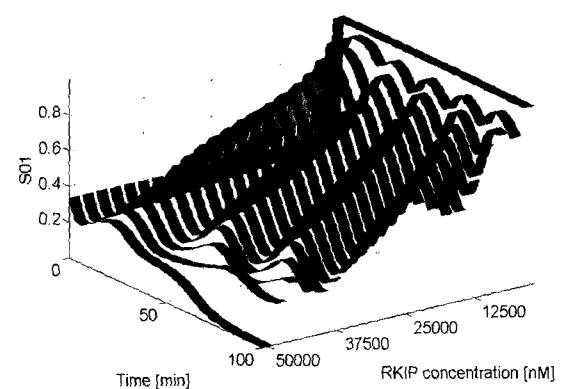


그림 5. RKIP 농도변화에 대한 신호전달분해비율 동적특성.

Fig. 5. Dynamical property of the signal transduction fraction ratio w.r.t. the variation of RKIP concentration.

그림 3의 동적 특성으로부터 MEK-P의 농도 증가에 대해 신호전달분해비율 S01은 온-오프(on-off)의 스위치(switch) 특성을 보인다는 것을 확인할 수 있다. 이러한 특성은 RKIP 신호전달경로 시스템에 MEK-P의 농도 증가로 인한 강한 정체화이 형성되기 때문에 발생된다. 이에 반해 그림 5로부터 RKIP의 농도가 증가하면 신호전달분해비율 S01은 비례적으로 감소하여 진동현상이 사라짐과 동시에 0으로 균접해가는 것을 확인할 수 있다. 이는 강한 부케환이 형성되어 진동을 일으키던 시스템이 RKIP 농도의 증가로 신호전달이 억제되기 때문이다[5][11][12].

RKIP 신호전달경로에서 ERK, ERK-P 그리고 ERK-PP는 세포 핵으로 전위하여 유전자의 전사에 영향을 주거나 RKIP 신호전달경로의 정·부케환을 형성하는 중요한 역할을 한다 [4][7][8]. 이 신호전달경로 시스템은 (1)과 같이 8개의 비선형 상태방정식과 (2)의 속도 방정식으로 표현되고, 그 동적 특성은 그림 6과 같다. 최초에 Raf-I, MEK-P, 그리고 ERK-P는 각각 연쇄적으로 인산화되어 활성화형태, 즉 Raf-I\*, MEK-PP, 그리고 ERK-PP를 유지하게 된다. 이러한 연쇄적인 신호전달로 인해 MEK-P와 ERK-PP의 농도가 상대적으로 증가하고 이에 따라 신호전달분해비율 S01 역시 증가하게 된다.

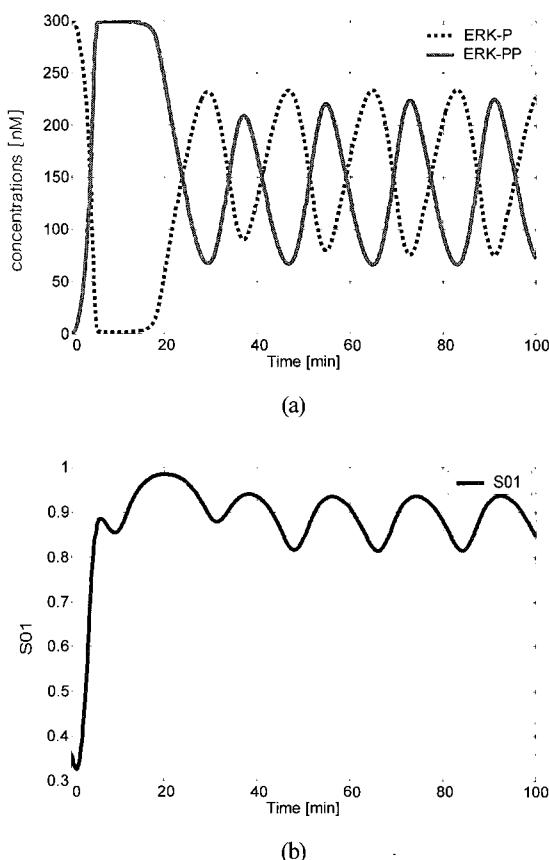


그림 6. (a) RKIP 신호전달경로의 진동현상, (b) 신호전달분해비율의 동적특성.

Fig. 6. (a) Oscillatory behavior of the RKIP signal transduction pathway, (b) dynamical property of the signal transduction fraction ratio.

그러나 일정한 시간이 지나면서 증가된 ERK-PP의 농도는 Raf-1의 활성화를 억제 시킴과 동시에 RKIP의 활성화를 촉진시켜 시스템의 부케환과 함께 정케환을 형성시킨다. 이 때 일정하게 동작하고 있는 탈인산화효소(phosphatase)로 인해 Raf-1의 활성화와 Raf-1\*의 농도는 더 큰 비율로 억제 감소되며 강한 부케환이 형성된다. 따라서 이러한 영향으로 신호전달분해비율은 감소하게 된다. Raf-1의 활성화 감소는 연쇄적인 인산화효소(kinase) 활성화의 감소 원인이 되며 이로부터 활성화 형태인 ERK-PP의 농도가 감소된다. 따라서 강하게 형성되어 있던 부케환이 ERK-PP의 농도 감소로 다시 약화되며 진동 주기가 새로 시작된다. 세포의 생화학적인 경로에서 진동이 일어나는 현상은 세포자유추출물과 손상되지 않은 효모균 세포의 혼탁액에서 이미 오래 전에 발견되었을 뿐만 아니라 유전자 합성, 칼슘신호전달, 세포순환기 그리고 ERK 신호전달경로 등 다양한 부분에서 빈번히 관측된다. 이러한 진동 현상이 일어날 수 있는 주요 원인은 부케환으로 알려져 있으며 생명시스템의 많은 부분에서 정케환 또는 부케환이 중요한 역할을 담당하고 있음을 예측할 수 있다[5]. 이것은 생명 시스템이 단조증가 혹은 단조감소라는 단순한 동적특성이 아닌 역동적인 연출을 일으킬 수 있는 잠재성을 지닌 복잡한 시스템이라는 것을 시사한다. 이처럼 생명시스템의 중요한 진동현상을 이해하기 위해 다음 절에서는 억제, 촉매, 기질 제어기의 개념을 도입한다.

#### IV. 동적 특성을 이용한 ICS 제어

일반적으로 케환은 참조입력과 시스템출력 사이의 오차를 줄이기도 하고 안정성, 대역폭, 전체이득, 임피던스, 그리고 민감도와 같은 시스템 성능특성에 중요한 영향을 미친다. 이 가운데 생명현상의 역동적인 연출과 관련이 있는 것은 특히 케환으로 인한 시스템의 안정성과 민감도이다. 케환은 시스템의 안정성을 개선시킬 수 있지만 반면에 악영향을 줄 수도 있다. 또한 시스템의 민감도를 증가 또는 감소시킬 수 있다. 이에 대한 개념을 유추해내기 위해 먼저 선형시스템을 고려해보기로 한다. 그림 7은 간단한 선형시스템의 부케환 시스템을 도식화 한 것이다[13].

그림 7에서  $r$ 은 기준입력신호,  $y$ 는 출력신호, 그리고  $e$ 는 오차를 각각 나타내며 시스템전달함수인  $G$ 와  $H$ 는 주파수영역의 함수이다. 전체 시스템의 입력과 출력 관계는 다음 (6)으로 나타낼 수 있다.

$$M = \frac{y}{r} = \frac{G}{1 + GH} \quad (6)$$

따라서 전체 시스템의 안정도는  $GH$ 의 크기와 위상에 따라 결정된다. 시스템  $G$ 의 변화에 대한 전체시스템  $M$ 의 이득 민감도는 (7)과 같이 정의된다.

$$S_G^M = \frac{\partial M / M}{\partial G / G} \quad (7)$$

여기서  $\partial M / M$ 은  $M$ 의 상대적인 변화를  $\partial G / G$ 는  $G$ 의

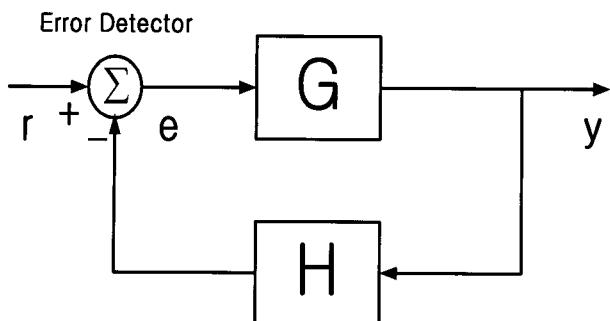


그림 7. 부궤환 시스템.

Fig. 7. A negative feedback system.

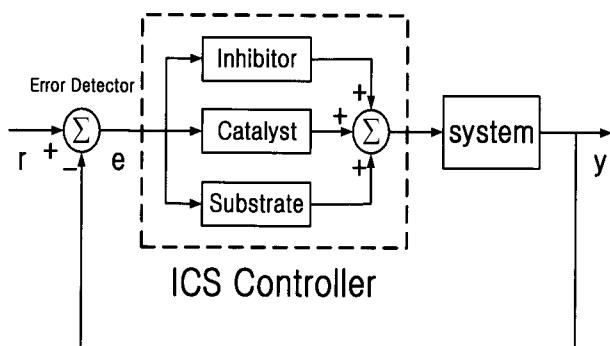


그림 8. ICS 제어기 개념도.

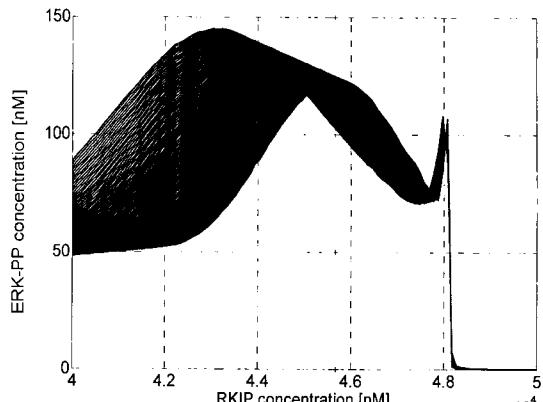
Fig. 8. A conceptual diagram of an ICS controller.

상대적인 변화를 각각 나타낸다. 민감도 함수는 (8)로 쓸 수 있다.

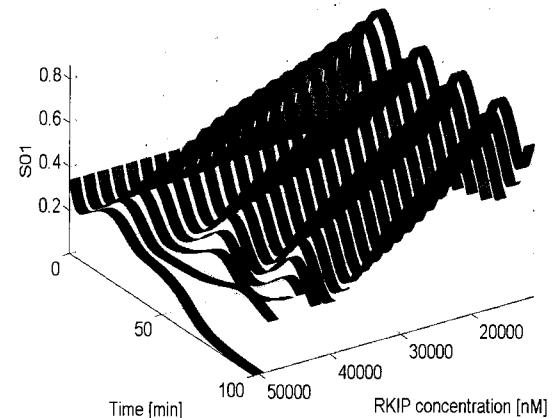
$$S_G^M = \frac{\partial M}{\partial G} \cdot \frac{G}{M} = \frac{1}{1 + GH} \quad (8)$$

따라서 어떤 주파수 범위에서는  $1+GH$ 의 크기가 1보다 작아 시스템의 민감도가 증가될 수 있다. 이와 같은 특성 가운데 특히 부궤환과 민감도는 비선형시스템인 RKIP 신호전달 경로의 역동적인 연출을 가능하게 한다[5]. 이를 위한 제어기를 설계하기 위해 RKIP 경로를 시간에 따라 파라메타가 변하지 않는 시불변 시스템이라 가정하면 제어대상에 따라 기질, 촉매 그리고 억제제로 분류할 수 있다. 제어대상의 조합 가능한 모든 경우를 억제, 촉매, 기질(inhibitor, catalyst, substrate) 제어기라 정의하자. 그림 8은 이에 대한 개념도이다.

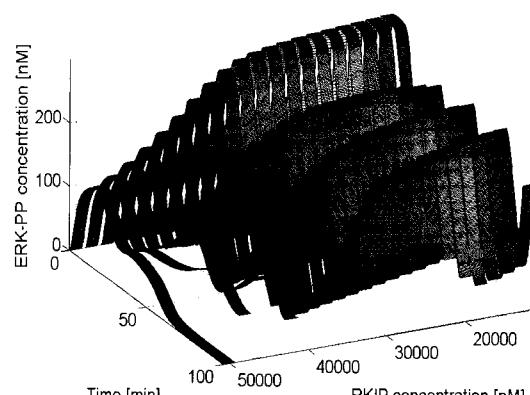
신호전달경로는 세포내의 대표적인 비선형시스템 가운데 하나로 여러 단백질들로 구성되어 있다. 이러한 단백질들은 기본적으로 기질과 효소가 반응하여 하나의 중합체를 이루고 이것은 다시 효소와 생산물을 만들며 이때, 생성된 생산물은 또 다른 기질로서 그 기능을 반복하는 연쇄적인 상호작용의 네트워크를 형성한다. 따라서 직접 또는 간접적으로 제어대상에 영향을 미치는 억제, 촉매, 기질의 농도를 제어함으로써 제어대상을 조절할 수 있으며 그림 8은 이러한 개념도를 나타낸다. 이에 활성화된 ERK를 제어대상으로 하고 억제,



(a)



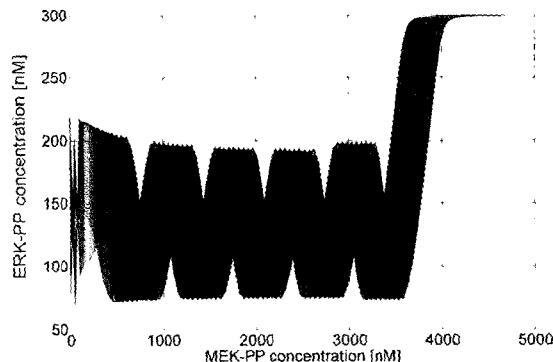
(b)



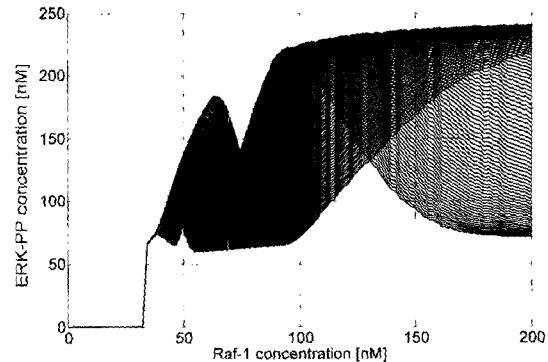
(c)

그림 9. RKIP 농도변화에 대한 (a) 분기, (b) 신호전달분해비율, (c) ERK-PP 동적특성.

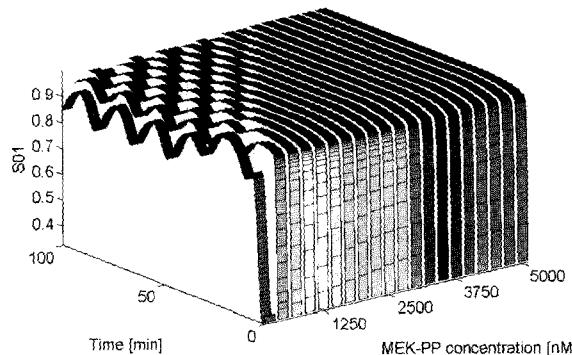
Fig. 9. (a) Bifurcation, (b) signal transduction fraction ratio, (c) dynamics of the ERK-PP according to the variation of RKIP concentration.



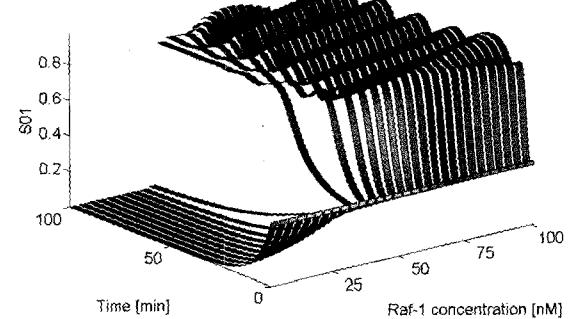
(a)



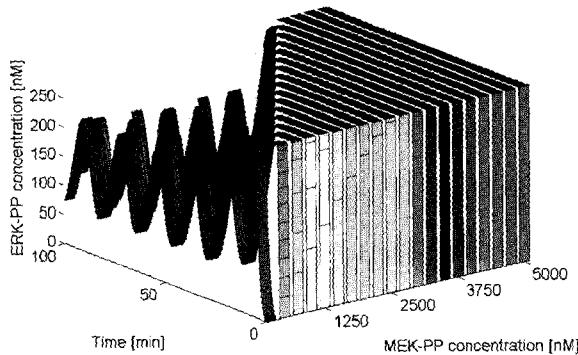
(a)



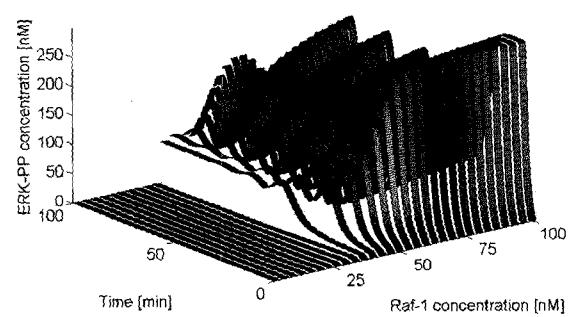
(b)



(b)



(c)



(c)

그림 10. MEK-PP 농도변화에 대한 (a) 분기, (b) 신호전달분해비율, (c) ERK-PP 동적특성.

Fig. 10. (a) Bifurcation, (b) signal transduction fraction ratio, (c) dynamics of the ERK-PP according to the variation of MEK-PP concentration.

촉매, 기질의 농도를 조절하는 ICS 제어기 개념을 도입한다. 억제, 촉매, 기질(ICS) 제어기의 조합 가능한 수는 7가지이지만 본 논문에서는 대표적으로 억제, 촉매, 그리고 기질

그림 11. Raf-1 농도변화에 대한 (a) 분기, (b) 신호전달분해비율, (c) ERK-PP 동적특성.

Fig. 11. (a) Bifurcation, (b) signal transduction fraction ratio, (c) dynamics of the ERK-PP according to the variation of Raf-1 concentration.

제어에 대해 다룬다. 그림 9, 10, 그리고 11은 각각 억제, 촉매, 그리고 기질의 농도변화에 대한 동적특성을 나타내며 이로부터 억제제인 RKIP, 촉매에 해당하는 MEK-PP, 그리고 기질

에 해당하는 Raf-1의 농도 변화가 RKIP 신호전달경로 시스템의 동적특성에 미치는 영향을 알 수 있다. 따라서 한정된 범위에서 각각의 억제, 촉매, 그리고 기질의 농도변화에 대한 시스템의 동적특성을 이해함으로써 제어기를 설계할 수 있다.

먼저 억제 제어로부터 억제제 RKIP의 농도변화에 대한 ERK-PP의 분기점과 신호전달분해비율 그리고 시간에 따른 ERK-PP의 농도 변화는 그림 9와 같다. 억제제인 RKIP의 농도를 0에서 5000[nM]까지 증가시켰을 때, 시스템의 진동을 일으키는 분기점은 대략 48000[nM]이하라는 것을 확인할 수 있고 신호전달분해비율은 일정한 비율로 감소한다는 것을 알 수 있다. 따라서 RKIP의 농도가 48000[nM]을 넘어서면 생명시스템의 동적특성이 사라짐을 알 수 있다.

촉매 제어로부터 MEK-PP의 농도변화에 대한 ERK-PP의 분기점과 신호전달분해비율 그리고 시간에 따른 ERK-PP의 농도 변화는 그림 10과 같다. MEK-PP의 농도를 0에서 5000[nM]까지 증가시켰을 때, 시스템의 진동을 일으키는 분기점은 대략 4000[nM]이하라는 것을 확인할 수 있고 신호전달분해비율은 증가한다는 것을 알 수 있다. MEK-PP의 농도증가는 ERK-P의 활성화를 더 촉진시켜 ERK-PP 농도증가의 원인이 된다. 따라서 앞서 언급한 것처럼 ERK-PP의 농도증가로 신호전달분해비율은 증가하게 되고 촉매제 역할을 하는 MEK-PP의 농도가 4000[nM]을 넘어서면 진동현상이 사라진다는 것을 확인할 수 있다. 마지막으로 기질 제어로부터 Raf-1의 농도변화에 대한 ERK-PP의 분기점과 신호전달분해비율 그리고 시간에 따른 ERK-PP의 농도 변화는 그림 11과 같다. 기질에 해당하는 Raf-1의 농도를 0에서 100[nM]까지 증가시켰을 때, 시스템의 진동을 일으키는 분기점은 대략 40[nM]이며 신호전달분해비율은 MEK-PP 와 RKIP의 경우에 비해 분기점에서 급격히 증가함을 알 수 있다. Raf-1의 농도 증가는 RKIP 신호전달경로의 연쇄적인 반응을 촉진시켜 MEK-PP와 ERK-PP농도 증가의 원인이 된다. 따라서 MEK-PP와 ERK-PP의 농도 증가로 신호전달분해비율은 증가하게 된다. 또한 기질에 해당하는 Raf-1의 경우, 농도가 40[nM]을 넘어서지 못하면 진동 현상이 사라진다는 것을 확인할 수 있다.

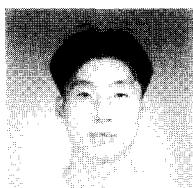
## V. 결론

본 논문에서는 자연계에 존재하는 Raf-1\*의 모든 상태를 고려한 분해비율 모델과 이를 바탕으로 최근 추가로 밝혀진 억제제 RKIP을 모델의 중요한 요소로 추가함으로써 보다 실제 세포내 환경에 유사한 동역학모델을 제시하였다. 따라서 이러한 모델은 실제 시스템의 다양한 상태 가운데 가정을 통한 하나의 상태만을 고려한다는 기준의 연구 모델이 갖는 한계점을 극복할 수 있었다. 또한 분해비율 모델에서 신호를 연쇄적으로 전달할 수 있는 상태를 신호전달분해비율로 정의하였고 이에 따라 신호전달경로 시스템의 동적특성을 분석할 수 있었으며 특히, 가정을 통해 모델에서 배제된 다양한 상태들의 동적특성을 탐구할 수 있었다. 본 논문에서는 이러한 특성들을 바탕으로 나아가 억제, 촉매, 기질 제어기

개념을 제안하였고 RKIP 신호전달경로의 여러 단백질 가운데 중요한 요소로 그 기능을 하는 활성화된 ERK를 제어대상으로 하였으며 억제, 촉매, 그리고 기질이 각각 시스템에 미치는 영향을 고찰해 보았다.

## 참고문헌

- [1] S. Arimoto, "Linear controllable systems," *Nature*, vol. 135, pp. 18-27, July, 1990.
- [1] B. Schoeberl, C. Eichler-Jonsson, E. D. Gilles, and G. Muller, "Computational modeling of the dynamics of the MAP kinase cascade activated by surface and internalized EGF receptors," *Nature Biotechnology*, vol. 20, pp. 370-375, Apr., 2002.
- [2] U. S. Bhalla and R. Iyengar, "Emergent properties of networks of biological signaling pathways," *Science*, vol. 283, pp. 381-387, Jan., 1999.
- [3] K.-H. Cho, S.-Y. Shin, H.-W. Kim, O. Wolkenhauer, B. McFerran, and W. Kolch, Computational methods in systems biology, Berlin: Springer-Verlag, pp. 127-141, 2003.
- [4] K. Yeung, T. Seitz, S. Li, P. Janosch, B. McFerran, C. Kaiser, F. Fee, K. D. Katsanakis, D. W. Rose, H. Mischak, J. M. Sedivy, and W. Kolch, "Suppression of Raf-1 kinase activity and MAP kinase signalling by RKIP," *Nature*, vol. 401, pp. 173-177, Sep., 1999.
- [5] B. N. Kholodenko, "Negative feedback and ultrasensitivity can bring about oscillations in the mitogen-activated protein kinase cascades," *Eur. J. Biochem.*, vol. 267, pp. 1583-1588, Mar., 2000.
- [6] F. A. Brightman and D. A. Fell, "Differential feedback regulation of the MAPK cascade underlies the quantitative differences in EGF and NGF signalling in PC12 cells," *FEBS Lett.*, vol. 482, pp. 169-174, Oct., 2000.
- [7] W. Kolch, "Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions," *Biochem. J.*, vol. 351, pp. 289-305, Oct., 2000.
- [8] K. Yeung, P. Janosch, B. McFerran, D. W. Rose, H. Mischak, J. M. Sedivy, and W. Kolch, "Mechanism of suppression of the Raf/MEK/Extracellular signal-regulated kinase pathway by the Raf kinase inhibitor protein," *Mol. Cell. Biol.*, vol. 20, no. 9, pp. 3079-3085, May, 2000.
- [9] A. S. Dhillon, S. Meikle, Z. Yazici, M. Eulitz, and W. Kolch, "Regulation of Raf-1 activation and signalling by dephosphorylation," *EMBO J.*, vol. 21, pp. 64-71, Jan., 2002.
- [10] E. Kerkhoff and U. R. Rapp, "The Ras-Raf relationship: an unfinished puzzle," *Advan. Enzyme Regul.*, vol. 41, pp. 261-267, 2001.
- [11] B. N. Kholodenko, A. Kiyatkin, F. J. Bruggeman, E. Sontag, H. V. Westerhoff, and J. B. Hoek, "Untangling the wires: a strategy to trace functional interactions in signaling and gene networks," *PNAS*, vol. 99, no. 20, pp. 12841-12846, Oct., 2002.
- [12] A. R. Asthagiri and D. A. Lauffenburger, "A computational study of feedback effects on signal dynamics in a mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway model," *Biotechnol. Prog.*, vol. 17, pp. 227-239, Mar., 2001.
- [13] B. C. Kuo and F. Golnaraghi, Automatic Control Systems, N.J.: John Wiley & Sons, 2003.



김현우

1977년 10월 21일생. 2003년 울산대학교 전기전자 및 자동화공학부 졸업. 2003년 ~현재 울산대학교 전기전자정보시스템 공학과 대학원 석사과정. 관심분야는 비선형 시스템 및 제어, 시스템생물학 응용.



조광현

1993년 KAIST 전기및전자공학과 졸업. 동대학원 석사(1995), 동대학원 박사(1998) 및 박사후 연구원(1998). 1999년 ~2004년 8월 울산대학교 전기전자정보 시스템공학부 전임강사 및 조교수. 2002년 6월~2003년 8월 영국 UMIST 제어 시스템센터 초빙연구원. 2003년 12월~2004년 3월 스웨덴 Royal Institute of Technology 자동제어그룹 초빙교수. 2004년 6월~2004년 8월 아일랜드 Hamilton Institute 초빙교수. 2004년 9월~현재 서울대학교 의과대학 의학과 (생명공학전공) 조교수 및 서울대학교 생명공학공동연구원(Korea Bio-MAX Institute, 관악캠퍼스 소재) 시스템생물학 연구실 책임연구원 겸임. 2004년~2005년 국제저널 'Systems Biology (IEE, 영국런던)'의 Editor-in-Chief 위임. 관심분야는 제어공학의 생명과학 응용(시스템생물학) 및 생명과학에서 발견되는 자연현상의 공학적 응용.