

In silico physiome을 이용한 신약개발연구

임 체 현

울산의대 생리학교실

금년도에 Science[1-5]와 Nature Review[6]에 발표된 일련의 논문들은 genome과 proteom project 이후 생물과학의 방향과 약물개발에 있어 in silico 기술을 이용한 시스템접근의 의의에 대해 많은 것을 시사 하였다. 이처럼 폭발적인 관심을 불러일으키고 있는 physiome에 대해 physiome이 무엇인지, 왜 많은 관심을 불러일으키고 있는지, 그리고 이를 어떻게 약물개발에 활용될 수 있는 지에 대해 살펴보고자 한다. 그리고 마지막으로 국내외 수행되고 있는 physiome의 현황과 미래에 대해 간단히 기술하고자 한다.

Physiome이란?

생명현상에 대한 연구는 과거 개체, 장기 또는 조직 등 거시적 연구로부터 세포, 단백질, genome으로 이어지는 미시적 연구로 급속히 이행하여 이를 통해 막대한 분량의 생명현상에 대한 자료가 축적되어 왔다. 그러나 최근 기하급수적으로 늘어나고 있는 수많은 연구결과가 시험관 내 또는 특정 유전자만을 과 발현시킨 배양세포 등 극히 제한된 시스템을 이용한 실험을 토대로 양산되고 있는 상황에서 서로 간의 유기적인 연관관계에 대한 이해를 도모하기에는 불가능한 상황에 처해있는 것이 사실이다. 따라서 최근의 genome project로부터 proteome project에 이르러 쌓인 막대한 자료를 bioinformatics 라는 학문분야를 통해 이들 분야의 연구결과를 자료화하고 다시 추출하려는 노력이 진행되고 있다. 생리학자들은 생명현상의 기능적 측면에 초점을 맞추고 그 기전에 관한 연구를 과거 개체로부터 기관, 조직, 세포 등 점차 미시적인 수준으로 진행하여 왔으며 이러한 기능적 연구가 최근 폭발하고 있는 genome 또는 proteome과 같은 분자수준의 연구와 어떻게 연결되는 지에 대한 관심이 고조되고 있다. 이러한 관심은 현재 physiome이라고 하는 새로운 학문 영역을 탄생시키게 되었다.

Physiome은 physio-(life) + -ome(as a whole)로부터 나온 합성어이며 우리말로 생리체라고 해석될 수 있다. 이 용어는 1997년 IUPS(International Union of Physiological Science)에서 최초로 선언되었으며 그 당시 활발하게 진행되던

genome project 이 후의 차세대에서 수행되어야 할 과제로 계획되었다. Physiome은 그 어원에서 보다시피 인간 또는 다른 종의 생리적 상태의 기능적 변화를 정량적이며 통합적으로 기술한 것이라 할 수 있다. Physiome은 구조적 자료(genome, proteome과 morphome)와 기능적 자료를 토대로 정상 개체의 생리적 역학관계를 기술하게 된다[7].

Physiome project는 분자에서부터 전체 한 인간에 이르기까지 밝혀진 정보를 자료화하고 모델화하여 기능적인 가상 인간을 만드는 것을 궁극적인 목적으로 하고 있다. Physiome의 모습을 기계장치 또는 언어적 비유로 설명하면 다음과 같다(그림 1). 즉 genome은 기초 부품 또는 알파벳에 해당된다고 할 수 있으며 proteome은 이러한 기초 부품으로 완성된 기능적 부품 또는 단어에 해당된다고 할 수 있고 physiome은 완성된 기계에 대한 사용자 설명서 또는 문장이라고 할 수 있다[6]. IUPS에서 선언된 physiome project가 추구해야할 목표에 대해 기술하면 다음과 같이 요약될 수 있다[7,8].

1. 생리적 현상을 관찰 및 자료화하며 이들은 기전적용어로 해석한다.
2. 실험적 자료를 모델을 이용하여 정량적인 기술을 통해 기능적 개체로 통합한다.
3. 인터넷을 통하여 실험적 자료와 통합모델을 교육과 연구에 활용될 수 있도록 널리 알리고 또한 어떻게 생명현상이 작용하는 지 밝히기 위해 전 세계적인 연구그룹끼리의 공동연구를 장려한다.
4. 질병 치료(약물 또는 유전자)를 위한 가장 효과적인 목표(분자 또는 시스템)를 확인한다.

<p>genomics - parts catalogue or alphabet proteomics - define parts & their structures, word physiomics - user's guide, sentence/ poem</p>

그림 1.

5. 조직공학 또는 생체적합이식을 위한 정보를 제공한다.

그럼 왜 physiome project를 수행하여야만 하는가? [6] 이는 physiome의 존재가 왜 필요한 지에 대한 궁극적인 질문이며 그리고 현재 활발히 진행되고 있는 genome project와 proteome project의 미래에 대한 반영이 된다. Physiome project를 통해 기대할 수 있는 것은 생명현상의 이해를 향상시킬 수 있다는 점과 특정 형태의 건강증진 방법을 개발할 수 있다는 점이다. 예를 들면 특정질환의 치료방법을 개발하기 위해서는 부작용이나 장시간 치료로 인한 손상이 발생되지 않는 치료 목표를 찾아야 한다. 이러한 치료효과를 알기 위해서는 개체에 대한 여러 자료가 충분히 통합된 시스템 하에서 그 효과를 검증하여야만 한다. 이러한 검증과정에서 genome 또는 proteome으로 얻은 자료만을 이용하여 특정 약물 또는 유전적 치료를 시도하는 방법으로는 이의 치료효과에 대해 확신을 가지기 어렵다. 즉, 이들 자료를 이용하여 특정 목표를 상대로 치료하는 것이 한 개체의 전체 시스템에 어떤 영향을 끼치는지 충분히 알 수 없기 때문에 확신을 가지고 접근하기 어렵게 되며 이를 위해서는 주어진 환경 하의 phenotype에 대한 이해가 필요하게 된다. Physiome이 완성되면 어떤 특정 분자 또는 시스템에 대한 조절이 전체 시스템에 어떻게 나타나게 되며 만일 어떤 형태의 부작용이 나타난다면 이를 조절하기 위해 어떤 치료방법이 같이 수행되어야 하는 지를 탐구할 수 있다. 그러므로 어떤 치료법을 개발한다는 것이 현재처럼 특정 분자에 작용하는 특정 약물의 개발에 국한되는 것이 아니라 전체 시스템 하에서 치료효과를 증대시키기 위해 또는 부작용을 없애기 위해 어떤 여러 target들 (또는 시스템들)을 어떻게 어느 정도 조절해야 하는가를 다루는 시스템 치료법을 도입할 수가 있게 된다[6].

In silico의 필요성과 cardiome의 예시

그럼 in silico, 즉 컴퓨터가 왜 필요로 하는가? 현재의 생명 정보에서 막대한 자료가 매년 쏟아져 나오고 있으며 이러한 정보량을 처리하는 것은 책상에 앉아 생각하는 인간의 능력을 벗어나 있다. 이러한 막대한 정보를 자료화하고 필요한 자료를 추출하고자 시작된 노력이 생물정보학 분야를 탄생시켰고 이러한 자료사이의 유기적 관계를 규명하고 통합 해석하고자 하는 것이 physiome이라고 볼 때 computer의 자료 처리능력의 활용은 필연적이라고 할 수 있다[8]. 그러므로 모든 physiome은 궁극적으로 computer하에서 구현되게 되며 이러한 이유로 in silico라는 첨부어가 들어가게 된다. 현재는 physiome의 구현 자체가 computer하에서 이루어지므로 in silico를 생략하는 경향이 있다.

Physiome의 궁극적인 목표는 가상인간이지만 현재의 자료 수준으로는 이를 구현하기에는 불가능하며 이는 향후 지속적

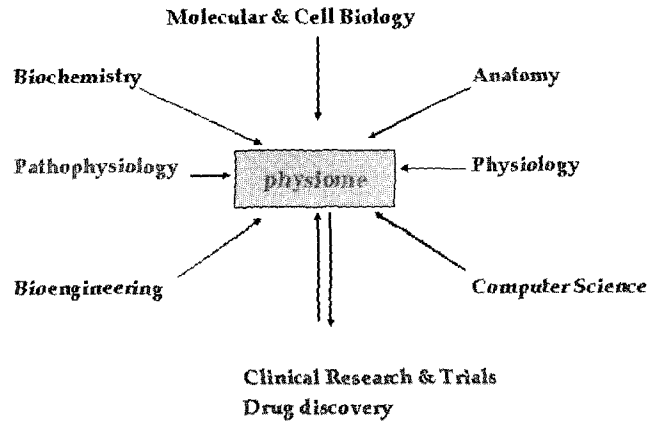


그림 2.

수행과제로서 진행되어야 할 것으로 생각된다. 그러나 특정 세포, 조직 또는 장기 수준에서는 physiome으로 시스템을 구현하는 것이 가능하므로 이에 대한 연구가 전 세계적으로 연구소 또는 기업체에서 매우 활발하게 진행되고 있다(표 1).

Cardiome은 장기수준의 physiome으로서 현재 가장 완성도가 높으며 또한 실제 상업적으로 활용되고 있는 대표적인 in silico organ이라고 할 수 있다[9,10]. Cardiome이 완성되기까지 이에 관련된 모든 분야의 연구자가 참여하였으며 방대한 양의 데이터가 통합되었다(그림 2). 심장은 동방결절에서 발생된 자가 발전적 전기현상이 심근전체에 퍼져 심근의 기본적인 수축을 일으키고 심장의 가장 중요한 기능인 혈액 펌프작용을 수행하게 된다. 이러한 심근 세포의 전기현상을 설명하기 위해 세포막에 존재하는 이온이동과 관련된 단백질의 특성을 총합하여 모델화하는 작업이 수행되었다(그림 3). 이러한 기본 세포모델을 기반으로 수백만 개의 세포가 연결되어 있는 2차원 조직모델이 완성되었으며 마지막으로 심장에 존재하는 심근세포의 실제 위치와 방향까지 고려한 3차원 모델이 완성되었다. 이처럼 개발된 모델은 약물개발에 physiome이 어떻게 활용될 수 있는지 그리고 왜 활용해야 하는 지에 대해 많은 점을 시사해주었다. 최초로 cardiome을 활용한 제약회사는 Hoffman-LaRoche이었다[11]. 이 회사는 mibefradil이라는 고

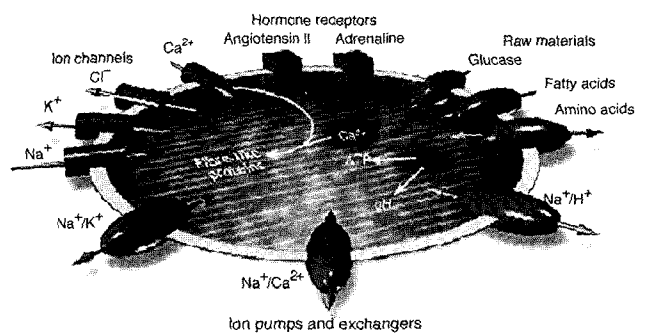


그림 3.

표 1.

project 또는 기업체	내용 및 제품	Leader 및 관련 website
Cardiome project	심장의 생리 및 병리시스템의 정량적 모델개발	Peter Hunter www.physiome.com
Microscirculation physiome	미세순환의 구조와 기능모델	Alexander Popel http://www.bme.jhu.edu/news/microphys/
Glucose hemodynamics Lung physiome	insulin-glucose system에 대한 dynamics를 구성 Lung의 구조 및 기능모델개발	Richard Bergmann Merryn Tawhai http://www.bioeng.auckland.ac.nz/ projects/lung/lung.php
Circulatory transport and exchange	미세순환, 장기, 전체 개체에서 물과 대사물질의 이동모델	James B. Bassingthwaighe http://nsr.bioeng.washington.edu/
Cardiac mechanics research group	심근세포의 biomechanics, matrix modelling, electromechanical interaction	Andrew McCulloch http://cmrg.ucsd.edu/
E-cell project	E-coli에서 gene에서 function에 이르기까지 통합모델개발	Masaru Tomita http://www.e-cell.org/
Virtual cell	가상세포 개발 tool	Jim Schaff http://www.nrcam.uchc.edu/
Bioinformatics services	Modeling, computational biology and integrative bioinformatics service업체	www.bioinformatics-services.com
Entelos	가) 세 가지 질병관련 모델 시스템 보유 : 당뇨병, 비만, 천식 나) Major development system : PhysioLabTM	www.entelos.com
Genomatica	Living systems를 simulation하는 cellular level model들을 개발, 주로 세포 대사 및 조절을 모델화함	www.genomatica.com
Insilico Biosciences	가) Drug screening service제공 나) 세가지 모델 보유 : Virtual Synaptic Clefts, Virtual Synaptic Crosstalks, Virtual Synaptic Brain Slices	www.in-silico-biosciences.com
Physiome sciences, Inc	가) 이온통로와 같은 전기생리 및 세포내 신호전달계에 대한 실험자료를 검증하고 해석하는 solution 제공 나) 제품 : Cardioprism, PathwayPrism 보유	www.physiome.com
JKA, Inc (John A. Keane & Associates)	가) simulation software 제공 나) 제품 : CIM/QualityTM,, CIM/Quality Advanced와 CIM/Quality PRO	www.qmsprograms.com
Simulation Plus, Inc	가) 위장관계에서 약물의 용해, 이동 및 흡수에 관련된 프로그램 제작 판매 나) 제품 : GastroPlus 다) ADME approach (absorption, delivery, metabolism and excretion)	www.simulations-plus.com

혈압치료제를 FDA에서 승인받기 원했지만 이 약 투여 후 심전도상에 나타나는 이상현상으로 인해 심장에 부작용이 있어 위험하다는 임상 의사들의 의견이 제시되었고 이러한 이유로 막대한 비용이 소요되는 임상검사를 해야 하는 처지에 놓이게 되었다. Mibefradil을 cardiome에 적용한 결과 임상조건에 보인 바와 같은 심전도의 변화가 발생하는 것이 확인되었으나 이와 같은 소견은 실제 심장의 기능과는 아무런 문제가 없다

생물산업

는 사실을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 FDA에서 보고하였을 때 신약승인위원회에서는 이러한 접근방식으로 신약개발에 도움을 줄 수 있다는 점에 대해 매우 강한 인상을 받았다고 하며 mibefradil은 신약승인을 받을 수 있었다. 이외에도 cardiome은 관상동맥이 막힘으로써 심근으로 혈액공급이 차단되어 발생하는 심장마비(협심증)를 simulation한 결과 이를 통해 ventricular fibrillation이 어떻게 발생하는지 보여줄 수

있었으며 이러한 fibrillation을 차단하기 위해 필요한 에너지는 실제로 매우 작다는 사실도 밝혀낼 수 있었다. 그러므로 현재처럼 심장마비 환자에서 수행되는 defibrillator와 같이 엄청난 에너지를 가하여 발생하는 고통을 주지 않고서도 위험환자에서 심장마비 발생을 줄일 수 있는 길이 있음을 보여주었다. 또한 심장부정맥제제로서 개발되었다가 부작용으로 인해 개발이 중지된 약물들도 그 이유가 무엇인지 정확하게 보여줄 수 있게 되었다. Flecainide와 encainide는 1986년과 1987년도부터 부정맥 치료제로서 판매되기 시작하였지만 2000명이 넘는 환자를 대상으로 한 연구에서 placebo를 투여한 그룹보다 높은 심장마비가 발생한다는 사실이 밝혀졌고[12] 이 약물은 곧 판매금지가 되었다. 이러한 결과는 cardiome을 이용한 예비실험을 하였다면 충분히 막을 수 있었다고 주장한다[11]. 이외에도 일반적으로 심근세포막에 있는 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 교환기가 세포내 Ca^{2+} 이 축적될 때 활성이 증가되어 부정맥을 발생시키는 중요한 기전이라고 알려져 있었고 이의 억제제 또한 개발되었으나 cardiome은 뜻밖에도 이를 억제하면 도리어 부정맥을 악화시키는 결과가 발생된다는 것을 보여주었다[11]. 이와 같은 결과는 physiome을 이용한 시스템 접근방식이 왜 신약개발에 중요한 지를 시사하는 결과라 할 수 있다.

약물개발에 있어서 in silico physiome의 현황과 미래

IBM의 Silico research팀의 보고서[13,14]에 따르면 상위 40개 제약회사중 50%정도가 하나 이상의 modelling과 simulation package를 사용하고 있으며 상위 20개 제약회사의 경우에는 85% 이상이 이를 활용하고 있다고 하며 생물제약회사와 생명과학분야에서 simulation과 modelling을 적용하는 시장규모가 매년 30%씩 성장할 것으로 예측하였다. FDA는 향후 4~5년 이내에 제약 산업계에서 physiome 기술을 널리 활용할 수 있도록 내부적으로 연구를 하고 계획하고 있으며 향후 FDA에서 인준된 physiome은 생물제약 산업계에서 필수적으로 널리 활용될 것으로 생각된다.

Physiome은 신약 개발에 있어서 screening 단계에서부터 임상단계에 이르기까지 골고루 활용될 수 있으며 또한 신약개발의 paradigm에도 변화를 일으킬 수 있다. 예를 들면 현재의 경우 신약개발과정의 큰 문제점 중의 하나가 너무 많은 후보물질이 쏟아져 나온다는 점이다. 그리고 이러한 후보물질의 가능성을 타진하게 되고 임상검사를 완수할 때까지 불확실한 가능성을 가지고 접근을 하게 된다. 그러나 physiome을 활용하면 처음부터 질환에 대한 target에 대해 높은 확신을 가지고 접근을 할 수 있고 많은 후보물질 중 대상 폭 또한 크게 줄일 수 있게 된다[6]. 그 이유는 physiome이 정상 생리를 gene부터 기능에 이르기까지 모든 요소를 통합하여 modelling하고

simulation하기 때문에 완성도가 높은 physiome에서 보이는 병태생리가 실제 상황에서 그대로 나타나게 될 가능성이 매우 높기 때문이다[8]. 대표적인 예가 SCN5A gene에서 보여진다. SCN5A는 심근의 Na^+ 이온통로의 α -subunit을 발현시키는 gene으로써 이 gene의 변이가 Na^+ 이온통로의 특성을 변화시키고 이로 인해 long QT syndrome을 유발하며 특발성 심실세동을 발생시킬 수 있다는 보고가 Nature에 발표되었다[15]. 이어서 Nature에 변이된 Na^+ 이온통로의 특성을 포함한 세포모델에서 실험적으로 확인된 현상이 똑같이 발생된다는 보고가 발표되었다[16]. 즉 이와 같은 결과는 genetic defect와 phenotype change 사이의 틈새를 모델을 통해 그 확실하게 연결시켜준 대표적인 예라고 할 수 있다. 또한 이 모델을 활용하면 이 질환을 치료하기 위해서 어떤 대상을 상대로 어떤 효과를 발휘하는 약물을 개발해야 하는 지를 확실하게 알 수 있게 되고 이러한 결과는 신약개발에 들어가는 막대한 비용을 크게 절감시킬 수 있게 할 것이다.

Physiome은 현재 폭발적인 관심을 일으키고 있는 새로운 분야이다[6]. 비록 우리나라내의 생명공학의 수준 자체는 아직까지 부족한 점이 많지만 이 분야는 전 세계적으로 볼 때 새롭게 시작하는 단계에 있다. 그러므로 현재 선진국수준에 있는 IT 인프라를 이용하여 genomics, proteomics 및 bioinformatics를 통해 얻은 정보를 활용, 국제적으로 경쟁력 있는 physiome을 완성하는 것은 국내에서도 성공적으로 수행할 수 있는 과제라고 생각한다. 향후 physiome이 끼칠 제약 산업에의 영향은 현재 어느 정도까지 이를지 예측하기는 매우 어려우나 그 영향력이 막대할 것이라는 점은 이미 여러 부분에서 검증되었고 FDA에서 신약승인과정에 physiome이 활용되기 시작한다면 신약개발의 기본 paradigm에 상상하기 어려운 변화를 유발시키리라는 점은 분명하다.

참고 문헌

1. Chong L & Bay LB. (2002) Whole-istic biology, Science, 295:1661.
2. Kitano H. (2002) System biology: A brief overview, Science, 295:1662-1664.
3. Csete ME & Doyle JC. (2002) Reverse engineering of biological complexity, Science, 295:1664-1669.
4. Davidson EH et al. (2002) A genomic regulatory network for development, Science, 295:1669-1678.
5. Noble D. (2002) Modeling the heart-from genes to cells to the whole organ, Science, 295:1678-1682.
6. Noble D. (2002) The rise of computational biology, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 3(6):459-463.
7. www.physiome.org
8. Bassingthwaite JB. (2000) Strategies for the physiome project, Ann Biomed. Eng. 28(8):1043-1058.

9. Bassingthwaite JB. (1997) Design and strategy for the cardiome project. *Adv. Exp. Med. Biol.* 430:325-39.
10. www.physiome.com
11. Buchanan M. (1999) The heart that just won't die, *New Scientist* 161:24-29
12. Echt DS. et al., (1991) Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. [see comments.]. [Clinical Trial. Journal Article. Multicenter Study. Randomized Controlled Trial] *New Eng. J. Med.* 324:781-788.
13. www.silico-research.com/2002pages/Research/Simulation/Simulation.html
14. www.silico-research.com/2002pages/Research/ClinicalTrials/ClinicalTrials.html
15. Chen Q et al. (1998) Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation, *Nature*, 392: 293-296.
16. Clancy CE & Rudy Y. (1999) Linking a genetic defect to its cellular phenotype in a cardiac arrhythmia, *Nature*, 499(5):566-569.