

시스템생물학 연구동향

서울대학교 조광현

1. 개요

생명과학의 근본적인 목표는 생명현상을 지배하고 있는 잠재된 원리를 밝혀내고자 하는 것이다. 즉, 생명시스템을 이루는 성분들 간의 구성과 동역학(dynamics)적 특성을 이해하고자 하는 것이라고 할 수 있다. 이를 위해서는 모든 생체현상의 원인과 결과를 초래하는 분자, 세포, 조직, 장기, 그리고 유기체들 각각에 있어서 시공간적 상호관계를 연구해야한다. 이 경우 주된 문제의 출발은 세포작용의 네트워크가 다수의 유전자, 단백질 및 다른 분자들 간의 복잡한 상호작용에 의해 조절된다는 것에 기인한다. 시스템생물학(systems biology)의 궁극적인 목적은 이러한 조절작용의 본질을 이해함으로써 생명현상 속에 잠재된 지배원리에 대해 보다 깊은 통찰력을 얻고 나아가 생명현상을 인위적으로 조절해보고자 하는 것이다. 이러한 목표는 전통적인 생물학 연구방식이 추구해온 생명시스템의 구성 요소 발견과 발견된 요소의 물리적 특징을 규명하는 것만으로는 결코 이루어질 수 없으며 수학적 모델링을 통한 정보의 재구성과 이를 토대로 분자단위 혹은 그 이상의 레벨에서 이루어지는 구성 요소들 간의 네트워크와 신호전달경로 등을 시스템 차원에서 분석, 시뮬레이션 해봄으로써 가능해질 수 있다. 최근 연이은 기술의 진보로 인해 생명현상에 대한 보다 정밀하고 다양한 측정이 가능해짐에 따라 측정된 데이터를 시스템 차원에서 재해석하기 위해 필요한 고유의 이론과 방법론 개발이 시스템생물학이라는 신기술 융합연구로서 새로운 패러다임을 형성하며 급부상하고 있다.

2. 배경

생명체의 DNA 염기서열과 유전자 해독이 이루어지면서 유전체학, 분자생물학, 생화학, 물리생물학 등의 발전으로 인해 생명시스템의 구성세포에 대한 분자수준의 이해가 가능해졌으며 또한 필요한 더 많은 정보를 수집할 수 있는 도구의 개발이 이루어지게 되었다. 그러나

모든 생명시스템의 모든 구성세포의 분자들에 대한 모든 정보를 얻는 것은 여전히 불가능할 뿐만 아니라 자칫 수없이 많은 나무들 각각을 관측하느라 전체 숲의 구성을 간과하게 되는 우를 범할 수 있다. 생명시스템의 구성세포들이 복잡한 동역학 특성을 지닌 정교한 제어시스템이라는 사실은 이미 오래전부터, 특히 실험생물학자들에 의해, 잘 알려져 온 사실이지만 오늘날까지 그러한 개념을 바탕으로 실험결과가 표현되어지거나 연구되어지는 않고 있다. 즉, 분자생물학에서 사용해오고 있는 실험기법들은 지금까지 주로 유전자의 표현형에 대한 분자적 특징을 기술하는데 초점을 맞추어 왔다. 그러나 생명시스템 구성세포의 기능을 결정짓는 동역학 특성을 분석하기 위해서는 어떠한 표현형에 관련된 개별 유전자를 식별해 내려는 시도보다 관측결과를 세포내부의 동역학에 의한 일련의 상태변화로 간주하고 이를 탐구하는 시도가 필요하다. 시스템생물학의 출발은 이렇듯 어떤 표현형의 원인유전자를 찾기보다 그러한 결과를 초래한 세포내부의 동역학 특성을 규명하려는 시도에서 비롯된다 [1]-(4). 현대 생명과학의 근원적인 질문에 대한 답을 찾기 위해서는 생명시스템의 기능과 오작동, 그리고 생체기능이 의료기술과 바이오테크놀로지에 의해 어떻게 향상될 수 있는가 등에 관한 이해에 초점을 맞추어야 한다. 그러한 생체기능을 이해함에 있어서 최대 난제는 생명시스템 구성요소들의 복잡한 상호작용을 밝혀내는 것인데 이를 위해서는 전통적인 분자생물학 그 자체보다 시스템생물학적 접근이 더욱 중요한 열쇠를 지니고 있다.

한편 제어공학(control engineering)을 비롯한 시스템과학(systems science)에서 다루어온 시스템이론(systems theory)을 살펴보면 지금까지 공학이라는 전혀 다른 영역 속에서 오랜 역사를 지니며 발전해왔음을 알 수 있다. 이러한 시스템이론을 개념적으로 요약하면 단순한 기술적 지식의 총체라기보다는 어떠한 물리적 현상 또는 그 대상체의 상호관계 및 동역학 특성을 규명하고 이를 바탕으로 외부의 인위적 조작을 통해 원하는

출력, 성능 등을 획득함으로써 분석 및 예측 가능한 모델을 정립할 수 있도록 하는 체계적 사고의 방식이라 할 수 있다. 시스템과학은 역사적으로 그 자체로서 독립된 패러다임을 형성해왔다기보다는 대상 시스템의 발췌에 따라 다양한 영역에 걸쳐 자생적으로 존재 발전해왔음을 알 수 있다. 이제 생명과학의 새로운 혁명기를 맞고 있는 현 시점에 이러한 제어공학의 시스템이론을 소위 포스트 게놈시대(post-genome era)의 시스템생물학이라는 학제간 융합연구의 관점에서 재조명해 볼 필요성이 대두되고 있다. 이러한 학제간 융합연구의 필요에 대한 자연스러운 당위성은, 시스템이론이 오랫동안 수학적 토대 위에 체계적이고 복잡한 이론을 발전시켜왔지만 실제 많은 산업계의 응용대상시스템은(생명시스템에 비해) 상대적으로 단순한 동역학 특성을 지니고 있는 반면, 생명과학에서는 그에 비해 상대적으로 매우 복잡한 동역학 특성을 지닌 생명시스템을 다루어 오면서도 주로 직관에 따른 단순한 이론에 의존해 왔다는 흥미로운 비교로부터 찾을 수 있다.

시스템이론과 생명과학의 이러한 자연스러운 결합은 이미 역사적으로 오래전에 언급되었으며 여러 선지적 과학자들이 관련 연구를 시도한 바 있다[1]-[3]. 시스템생물학의 기원은 1929년 Cannon의 항상성(homeostasis) 개념과 유기체가 동적제어시스템이라고 언급한 사실로부터 찾을 수 있다. 이후 1945년 Bertalanffy는 유기체를 개방형시스템(open system) 이론으로 기술하였으며, 1945년 Wiener는 동물과 기계에서 공존하는 제어와 통신의 개념에 대해 기술함으로써 사이버네틱스(cybernetics)의 효시를 마련하였다. 1958년 Ashby는 적응, 자기구성 능력을 가진 유기체를 기계에 비유하였고, 반면 Rosen은 (M, R)이론을 통해 유기체와 기계의 상이성을 이론적으로 승화시켰다. 시스템생물학이라는 용어는 1968년 Mesarovic에 의해 최초로 사용되었는데 당시 시스템생물학 연구의 성공을 위해 지적한 두 가지 사항, 즉 시스템과학자들(제어공학자, 수학자, 전산학자)은 생명과학의 의미 있는 문제해결을 위해 실험생물학자들과 밀접한 공동연구를 수행해야 하며, 또한 생물학자들은 시스템과 신호, 그리고 동적 상호작용의 관점에서 생명현상을 바라보아야 한다고 한 것은 현 시점에 비추어 보아도 매우 의미심장하다. 1970년 Jacob과 Monod는 조절단백질의 작용으로부터 세포 사이버네틱스(cell cybernetics)를 고안하였으며, 1975년 Segel은 효소역학(enzyme kinetics)을 정립하였고, 1978년 Miller는 시스템이론을 생명현상으로부터 국가전체의 사회현상에 이르기까지 적용하여 총체적 메커니즘을 해석하려는 시도를 하였다. 1996년 Heinrich와 Schuster

는 생체 세포시스템의 조절작용에 관해 기술하였고, Goldbeter는 생화학적 진동현상 및 세포주기에 관해 연구하였으며, 1997년 Fell은 대사과정의 제어메카니즘에 관해 분석 기술하였다. 최근 생명과학계에서는 Venter (1999), Hartwell(1999), Nurse(2000), Fraser (2000) 등이 Nature와 Cell 등의 저널을 통해 생명현상을 기술하는 일반적인 시스템이론의 필요성과 이를 통한 체계적이고 정량적인 현상의 예측에 관해 언급함으로써 시스템생물학의 필연적인 시대의 재조명을 예견하기에 이르렀다. 이러한 역사적 배경 가운데 Weaver(1948), Meinhardt(1988), Kauffman(1995), Haken(1997), Harrison(1993), Goodwin(2001) 등에 의한 자연계의 비조직적 복잡성(disorganized complexity)과 조직적 복잡성(organized complexity)에 대한 연구는 현재의 시스템생물학 연구에 직접적 동기를 제공하였다. 즉, 시스템생물학은 이러한 복잡계에 대한 연구를 현대 생명과학의 포스트 게놈시대로 연장하며 떠오르게 된 분야라고 할 수 있다. 그러나 시스템생물학은 생명시스템의 동특성을 신호 및 시스템적 접근법을 통해 기술한다는 측면에서 과거 복잡계의 연구와 분명 차별화 된다 [3], [5]-[7].

최근 기술의 진보로 인해 가능해진 대량의 분자생물학 실험데이터의 생성은 데이터의 효율적 관리와 분석을 위해 자연스럽게 컴퓨터과학의 도움을 필요로 하게 되었으며 이로 인해 생명과학의 발전은 바이오인포메틱스(bioinformatics)라는 신 분야의 창출과 관심의 고조, 그리고 급격한 발전으로 이어지게 되었다. 그러나 게놈 서열데이터가 이제 이용 가능해짐에 따라 서열분석이나 분자적 특징을 규명하는 종전의 범주로부터 더 나아가 유전자, 단백질 등의 기능과 상호작용을 이해하려는 시스템생물학으로 관심의 초점이 옮겨지고 있다. **바이오인포메틱스와 시스템생물학의 흥미로운 차이점 가운데 하나는, 바이오인포메틱스에서는 데이터베이스상의 (소위 ‘오믹스(-omics)’로 인해) 무수히 많은 가용 데이터를 어떻게 처리할 것인가를 고민해야하는 반면, 시스템생물학에서는 그 반대 급부로 생체세포의 동역학 특성을 파악하기 위한 ‘정량적’ 실험데이터의 부족으로 인해 유발되는 다양한 문제점들을 겪고 있다.** 따라서 시스템생물학에서는 서로 다른 측정기술로 얻어낸 데이터의 융합과 여러 연구그룹에서 생성해낸 다양한 실험데이터로부터 정보를 재구성하는 기술개발이 요구되어진다.

3. 시스템생물학

시스템생물학은 시스템이론을 생명과학에 응용하여

생체구성요소들의 상호관계와 상호작용을 분석 규명함으로써 생명현상에 대한 시스템 차원의 이해를 도모하는 학제간 신기술 융합분야이다. 시스템생물학은 시스템의 생물학(‘생리학’)도 아니며, 생체구성요소들의 물리화학이나 수학(현대의 ‘분자생물학’)도 아니고, 그 중간적인 개념이라고 볼 수 있다. 시스템생물학은 생체구성요소들이 개별적으로 존재할 때에는 보이지 않는, 즉 상호작용에 의한 생물학적 기능을 탐구하는데 그 초점이 있다. 이 때 대상은 분자수준에서 생리현상에 이르기까지 모든 단계에서 정의될 수 있다. 시스템생물학에 있어서 학제간 융합연구의 특성은 그림 1과 같이 도식화될 수 있다.

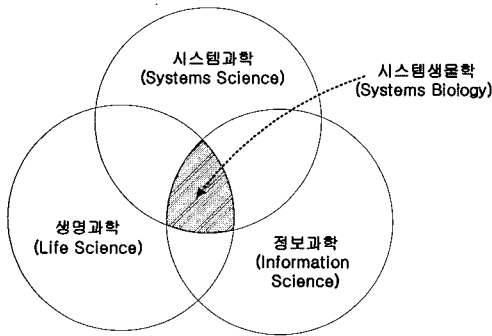


그림 1 시스템생물학의 학제간 융합연구

시스템생물학이 역사 속에서 한 때 사라졌다가 현대에 이르러 재조명을 받게 된 이유 가운데 하나는 기술의 진보로 인해 시스템이론의 적용이 가능한 수준의 정량적

데이터를 얻을 수 있게 된 사실에 있다. 그러한 예 가운데 하나는 유전자칩(DNA microarray) 기술이다(8)-[12]. 이를 통해 동시에 여러 유전자의 발현정도를 비교 분석 가능하게 되었기 때문이다. 그러나 이 경우 바이오인포메틱스의 수준을 넘어서 시스템생물학 연구를 수행하기 위해서는 동역학 특성을 분석할 수 있는 시계열 데이터의 생성이 필요하며 여기에는 한편으론 아직 데이터의 품질향상, 정보의 불확실성 제거, 샘플링 숫자에 비해 상대적으로 많은 변수 갯수의 처리문제 등 또다시 선결되어야 할 많은 과제들이 남아있다(하지만 데이터의 질적 수준이 꾸준히 향상되고 있으며 실험비용 또한 점차 줄어들고 있어서 그 실용적 기대치는 높아지고 있는 추세이다). 그림 2는 일반적으로 실험계획으로부터 수학적 모델링 및 컴퓨터 시뮬레이션에 이르기까지 시스템생물학의 전형적인 연구수행절차를 도식화한 것이다.

4. 세계적 연구동향

2005년 현재 불과 지난 5년여 사이에 세계학술대회와 각국의 연구그룹 및 연구기관 등에서 시스템생물학에 대한 중요도의 인식이 급격히 확산되고 있으며 관련 연구결과 발표가 꾸준히 증가되고 있다. Nature와 Science, IEEE Magazine 등을 비롯한 다수의 국제저명학술지에서는 시스템생물학을 이미 주요 특집호로 다루고 있으며, 2004년에는 비로소 영국 IEE에서 Systems

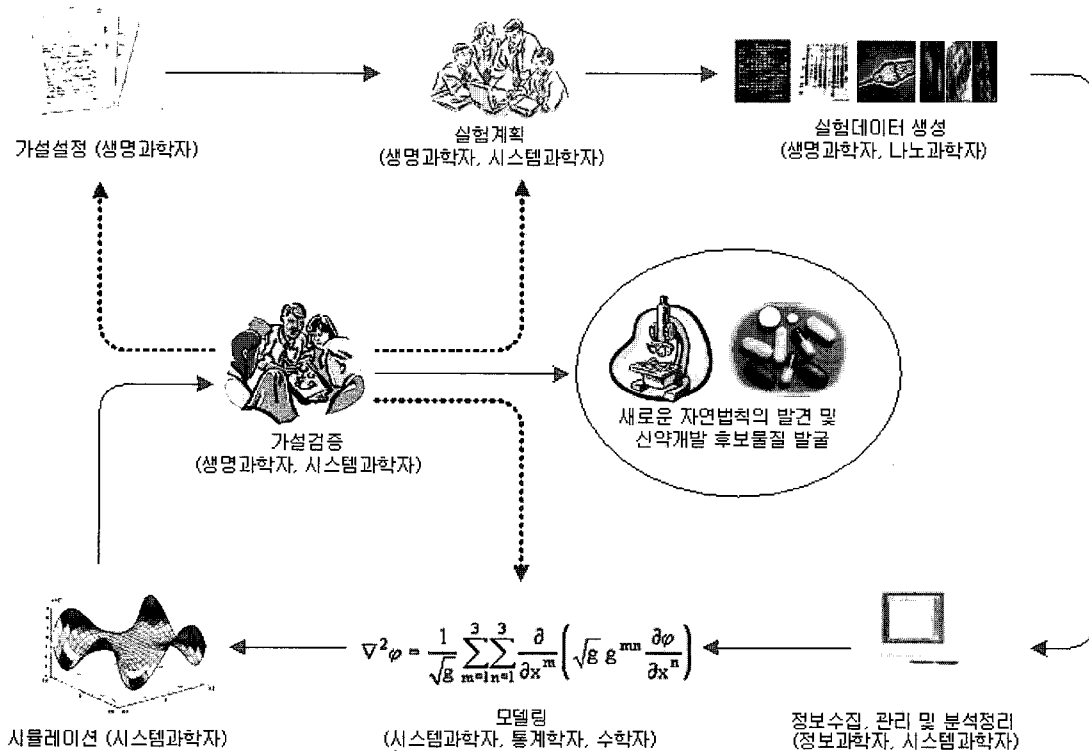


그림 2 시스템생물학의 전형적인 연구수행 모형

Biology (<http://www.isee.org/sb>)라는 새로운 국제 저널이 발간되기에 이르렀고 이후 Royal Academy of Science, Springer-Verlag, Nature 등에서도 잇따른 국제저널을 발간하여 이제는 학제간 융합연구영역을 넘어 독자적인 패러다임으로서 정립되기에 이르렀다. 뿐만 아니라 전 세계의 우수한 대학에서는 시스템생물학을 새로운 연구분야로 받아들이고 새로운 학과를 신설하거나 연구프로그램을 가동하고 있는데 2003년 1월부터 시작된 MIT의 'Computational and Systems Biology initiative(CSBI)' (<http://csbi.mit.edu>)와 2003년 9월부터 시작된 하버드대학의 새로운 학과 'Department of Systems Biology'(<http://sysbio.med.harvard.edu/>) 등이 최근의 그러한 예이다. 이러한 연구프로그램은 대부분의 경우 제어공학, 생명과학, 수학, 컴퓨터 과학 등을 포함한 융합분야로 구성되어 있다.

시스템생물학은 최근 새로운 분야로 재등장하였음에도 불구하고 이미 개인수준의 인식을 넘어서 연구 기관과 대학, 그리고 국가주도의 연구 프로그램으로 확대되고 있다. 일본에서는 Institute of Systems Biology(<http://www.systemsbio.org>)가 설립 운영되고 있으며 ERATO Kitano Symbiotic Systems Biology(<http://www.symbio.jst.go.jp>)를 통해 향후 시스템생물학이 정립된 이후 여러 생명체의 모델개발 및 교환, 취합 등이 이루어질 때를 대비하여 세계적 표준안을 만듦으로서 우위를 선점하기 위한 투자와 노력을 경주하고 있고 (SBML, SBW, <http://www.sbw-sbml.org>), 미국도 Seattle에 Institute of Systems Biology (<http://www.systemsbio.net>)를 설립하여 시스템생물학 연구를 주도해 나가기 위한 투자를 해나가고 있다. 유럽에서는 독일이 가장 먼저 정부(BMBF) 차원의 시스템생물학 연구 과제를 주도하고 있으며 2003년부터 막대한 연구비를 투자하고 있고(<http://www.systembiologie.de>), 영국에서는 이미 다양한 시스템생물학 연구주체들로 여러 정부기관(BBSRC, EPSRC 등)과 사설재단의 연구비 투자를 확대해 나가고 있다. 또한 2003년부터 네덜란드, 스위스, 아일랜드 등이 국가차원의 시스템생물학 연구 프로그램을 가동하고 있으며, EU에서도 기존 바이오인포메틱스 프로그램을 수정 보완하고 시스템생물학 연구를 프로그램에 새롭게 채택하여 유럽의 여러 과학자들을 대상으로 2003년부터 연구비를 지원하고 있다. 국내에서도 2003년 4월 제1회 서울 시스템생물학 국제심포지엄을 효시로 점차 시스템생물학에 대한 인식의 확산과 관련 연구의 심도있는 추진이 기대되고 있다. 또한 과학기술부로부터 2003년부터 시스템생물학 연구사업단이 발족되어 국가차원의 연구프로그램이 가

동되고 있다.

5. 새로운 연구의 기회와 도전

시스템생물학 연구에 있어서 현재 흥미로운 주제들을 요약 정리하면 다음과 같다.

- 특정 생명시스템의 기능블럭에 대한 수리적 모델의 정립
- 대규모 동역학 수리모델의 검증, 분석, 그리고 모델 단순화 등에 필요한 실험기법의 개발
- 세포 네트워크의 위상구조가 세포 간 신호처리에 미치는 영향을 정량적으로 기술할 수 있는 방법론 개발(시스템 차원의 민감도 분석 등)
- 물리생물학과 진화에 따른 제약조건들을 기반으로 생명시스템에 대한 시공간상의 모델링
- 실험데이터로부터 구성요소간의 인과관계와 내재된 피드백 루프 구조의 식별 (생명시스템에 대한 시스템 차원에서의 제어메카니즘 해석, 그리고 안정도 및 강인성의 해석)
- 실험데이터(in-vitro와 in-vivo)로부터 수리모델의 파라미터 추정기법 개발 및 그 역 과정으로서의 실험계획 수립
- 서로 다른 측정기술을 통해 수집된 실험데이터의 융합, 정보의 재구성, 정보의 시각화, 그리고 개발된 다양한 모델과 시뮬레이터들의 취합
- 유전자, 전사자, 단백질, 세포, 장기 등 서로 다른 레벨에서의 신호전달과정 및 동특성을 연계하여 해석하고자 할 때에 유발되는 모델의 스케일링(scaling) 문제해결

위에서 열거한 각각의 연구주체에 대한 예들은 대규모 국책 연구과제 혹은 국제 공동연구과제로서 장기간의 집중된 연구를 요한다.

6. 결론 및 제언

생명시스템 구성의 기본 단위인 세포는 시공간상에서 상호작용하는 원소들로 이루어져 있으며 자가 조절기능을 갖춘 일종의 동역학시스템이다. 그런데 이러한 세포 네트워크의 구조, 기능, 그리고 조절작용 등을 지배하는 상호관계는 현재까지 대부분 밝혀져 있지 않다. **시스템생물학은 실험과 이론적 방법론 개발의 융합연구를 통해 이러한 상호관계를 규명하고 설명하려는 데 그 목적이 있다.** 이렇듯 시스템생물학 연구가 새롭게 중요시되는 이유는 종래의 바이오인포메틱 데이터를 마이닝(mining)하는 방식으로는 구성요소 혹은 변수들 간의 상관관계

(associations)만을 밝힐 수 있을 뿐 정작 필요한 상호 관계와 상호작용 등에는 접근할 수 없기 때문이다. 이제 전 세계의 생명과학계에는 생체네트워크 또는 신호전달 경로(signaling pathway)의 동역학 특성을 유발하는 기능관계를 이해하기 위해서 시스템적 접근이 필요하다는 인식이 보편화되고 있다. 즉, 더 이상 세포의 분자적 특성을 볼트와 너트의 조합만으로 이해하기보다 그 본질적 기능을 탐구하기 위해서 게놈데이터의 마이닝 방식이 아닌 시스템과 신호 관점에서의 방법론 개발이 절실하다는 데에 초점이 집중되고 있다. 시스템생물학은 보다 많은 실험적 발견과 지식을 집대성하기보다 새로운 시스템적 사고로의 전환을 요구하고 있는 것이다.

많은 경우 정부와 재단 등에서는 과학계의 새로운 시도와 연구가 사회에 중요한 결과로 이어지기를 요구하며 이는 어떤 면에서 (특히 한국적 상황에서) 매우 타당하다고 보여 진다. 시스템생물학이 단 몇 년 내에 이러한 모든 요구를 충족시킬 수 없을지 모르지만 장기적 안목에서의 연구결과에 따른 기대효과를 다음과 같이 정리할 수 있다.

- 분자수준이 아닌 시스템수준에서의 새로운 생명과학법칙의 발견
- 인간의 질병 메커니즘에 대한 이해와 새로운 통찰력 획득
- 체계적인 신약후보물질의 발굴 및 신약개발
- 치료술의 최적화와 맞춤형의학(tailor-made therapy)의 개발
- 신약승인기구(FDA 등)에서 승인요구 항목으로 곧 추가예정인 신약의 신체내 기작에 대한 컴퓨터 모델링을 활용한 검증기법 개발

시스템생물학은 기존 생명과학의 패러다임을 새로운 사람, 새로운 학제분야, 그리고 새로운 아이디어의 창출로 전환해가고 있다. 특히 현대 생명과학이 맞이하고 있는 포스트 게놈시대에 축적되고 있는 데이터와 정보를 유용하게 활용하기 위해서는 새로운 아이디어의 창출이 절실하다. 시스템생물학은 결국 새로운 사람과 새로운 아이디어에 의해 이루어질 수 있는 것이다. 이를테면 세포내 신호전달경로의 동역학 특성이 보이는 스위칭현상에 대해 기존 제어이론의 이산사건시스템(discrete event dynamic systems) 이론과 연속변수시스템(continuous variable dynamic systems) 이론을 융합한 하이브리드 시스템(hybrid systems) 차원에서의 해석을 시도하는 것을 생각해 볼 수 있다.

시스템생물학은 실험생물학자가 전통적인 접근방법의 고수에서 벗어나 실험계획의 단계에서부터 시스템과학

자와 의논하기 시작할 때에 비로소 그 실효를 거두어 나갈 수 있다. 승패의 관건은 다 학제간 융합연구를 위한 열린생각(open-mind)과 진정한 공동연구수행을 위한 동등한 상호노력에 있다.

끝으로 현시점에서 각별히 주의를 요하는 사항은 시스템생물학에 대한 모호한 이해와 부풀려진 기대, 그리고 연구재원을 확보하기 위한 유행어의 확산이다. 이러한 관점에서 'E-Cell' 또는 'Virtual Cell' 등의 지나치게 이상적인 슬로건 등은 혹 시스템생물학을 오도할 우려가 있다. 시스템생물학의 진정한 묘미는 학제간 공동연구를 통한 새로운 차원의 문제탐구이며 중요한 것은 결과보다 그러한 상호작용 자체에 있는 것이다. 도대체 왜 많은 서방선진국들이 이토록 시스템생물학에 올인하는지 그리고 과연 무엇을 얻고자 하는 것인지에 대해 주목해볼 필요가 있다.

참고문헌

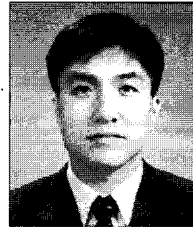
- [1] O. Wolkenhauer, H. Kitano, and K.-H. Cho, "Systems biology: Looking at opportunities and challenges in applying systems theory to molecular and cell biology," *IEEE Control Systems Magazine*, Vol. 23, No. 4, pp. 38-48, 2003.
- [2] O. Wolkenhauer, K.-H. Cho, and W. Kolch, "Systems biology: Towards and understanding of the dynamics of life," *BIOforum Europe*, Vol. 6, pp. 2-4, 2003.
- [3] K.-H. Cho and O. Wolkenhauer, "Analysis and modeling of signal transduction pathways in systems biology," *Biochemical Society Transactions*, Vol. 31, No. 6, pp. 1503-1509, 2003.
- [4] O. Wolkenhauer, W. Kolch, and K.-H. Cho, "Mathematical Systems Biology: Genomic Cybernetics," In *Computations in Cells and Tissues: Perspectives and Tools of Thought*, R. Paton (Ed.), Springer-Verlag: London, pp. 305-325, 2004.
- [5] K.-H. Cho, S.-Y. Shin, W. Kolch, and O. Wolkenhauer, "Experimental design in systems biology based on parameter sensitivity analysis with Monte Carlo method: A case study for the TNF α mediated NF- κ B signal transduction pathway," *SIMULATION*:

Transactions of the Society for Modeling and Simulation International, Vol. 79, No. 12, pp. 726-739, 2003.

- [6] K.-H. Cho, S.-Y. Shin, H.-W. Kim, O. Wolkenhauer, B. McFerran, and W. Kolch, "Mathematical Modeling of the Influence of RKIP on the ERK Pathway," In *Computational Methods in Systems Biology*, C. Priami (Ed.), Lecture Notes in Computer Science (LNCS), LNCS 2602, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, pp. 127-141, 2003.
- [7] K.-H. Cho, S.-Y. Shin, H.-W. Lee, and O. Wolkenhauer, "Investigations into the analysis and modeling of the TNF α mediated NF- κ B signaling pathway," *Genome Research*, Vol. 13, No. 11, pp. 2413-2422, 2003.
- [8] Z. Kutalik, J. Inwald, S. V. Gordon, R. G. Hewinson, K.-H. Cho, and O. Wolkenhauer, "Advanced significance analysis of microarray data based on weighted resampling: A comparative study and application to gene deletions in *Mycobacterium bovis*," *Bioinformatics*, Vol. 20, No. 3, pp. 357-363, 2003.
- [9] F. Sanchez-Cabo, K.-H. Cho, P. Butcher, J. Hinds, and O. Wolkenhauer, "Is LOWESS a panacea in the normalization of microarray data?," *Applied Bioinformatics*, 2005.
- [10] J. Nunez-Garcia, Z. Kutalik, K.-H. Cho, and O. Wolkenhauer, "Level sets and minimum volume sets of probability density functions," *International Journal of Approximate Reasoning*, Vol. 34, No. 1, pp. 25-47, 2003.

- [11] C. S. Möller, K.-H. Cho, and O. Wolkenhauer, "DNA microarray data clustering based on temporal variation: FCV with TSD preclustering," *Applied Bioinformatics*, Vol. 2, No. 1, pp. 35-45, 2003.
- [12] C. S. Möller, F. Klawonn, K.-H. Cho, and O. Wolkenhauer, "Fuzzy Clustering of Short Time-Series and Unevenly Distributed Sampling Points," In *Intelligent Data Analysis*, M. R. Berthold et al. (Ed.), Lecture Notes in Computer Science (LNCS), LNCS 2810, Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, pp. 330-340, 2003.

조 광 현



1998. 9~1999. 2 KAIST, 전기및전자공학과, Post-Doc.
 2002. 6~2003. 8 영국 UMIST, Control System Centre, Research Fellow.
 2003. 12~2004. 3 스웨덴 Royal Institute of Technology, Automatic Control Group, Research Fellow.
 2004. 6~2004. 8 아일랜드 The Hamilton Institute, Senior Research Fellow.
 1999. 3~2001. 2 울산대학교 전기전자정보시스템공학부, 전임강사
 2001. 3~2004. 8 울산대학교 전기전자정보시스템공학부 조교수
 2004. 9~현재 서울대학교 의과대학 의학과 조교수(서울대학교 생명공학공동연구원 겸임)
 2004~2005 Editor-in-Chief of 'Systems Biology (IEE: London, U.K., <http://www.iee.org/sb>)'
 Homepage : <http://systemsbiology.snu.ac.kr>
-
-