

시스템생물학 개론

조 광 현

서울대학교 의과대학 의학과 및 서울대학교 생명공학공동연구원
(<http://systemsbiology.snu.ac.kr/>)

“세포는 왜 동일한 자극에 대해 다른 반응을 보일까?”
 “종양억제 단백질을 투여해도 왜 암세포는 계속 증식하는 것일까?”
 “세포내 서로 다른 두 신호전달경로 사이의 크로스토크는 어떤 역할을 할까?”
 “복잡한 세포내 신호전달경로는 어떤 목적과 과정으로 진화하여 이루어진 것일까?”

생명과과학계의 주요 발견에 관한 뉴스가 전해질 때면 의례히 암, 에이즈 등 여러 난치성 질병들도 이제 곧 정복될 것이라는 기대섞인 소식이 함께 전해지곤 한다. 그러나 이와 같은 기대가 오랫동안 지속되어 왔음에도 불구하고 정작 그러한 질병을 완전히 극복하는 길은 여전히 요원해 보인다. 그 이유는 무엇일까? 여기에는 보다 근원적인 문제가 잠재해 있다. 인류의 질병을 극복하기 위해서는 질병메커니즘 자체에 대한 보다 근본적인 이해가 필요하다. 여기서 질병메커니즘을 이해한다는 것은 관련된 주요 유전자나 단백질 등을 발견하는 것 이상을 의미한다. 즉, 생명시스템이 어떠한 원리에 의해 작동되며 다양한 외부자극에 대해 어떻게 대처하는지, 그리고 항상성이 깨어지는 경계조건은 무엇인지 등을 유전자와 세포수준에서 궁극적으로 이해해야만 하는 것이다. 그러나 지금까지 생명과학계의 주된 연구주제는 생명현상에 관여하는 주요 물질을 발견하고 그 분자적 특징을 규명하는데 초점을 맞추어왔을 뿐 이들이 어떻게 ‘시스템’을 구성하며 그러한 시스템내에서 상호작용에 관한 역할이 무엇인지 등에 대해서는 그다지 관심을 가져오지 않았다. 여기 한가지 비유를 생각해보자 (그림 1). 흔히 영국신사를 떠올리면 상상되는 영국인의 이미지는 매우 점잖고 예의바른 모습이다. 그러나 축구경기장의 홀리건을 지켜보면 전혀 다른 모습을 관측할 수 있다. 매우 흥분에 차있고 비이성적이다. 하지만 이들도 일상에서는 전혀 다를 바 없는 점잖고 예의바른 영국신사들이다. 그러면 무엇이 이러한 차이를 만드는 것일까? 다름아닌 축구경기장에서 관람객들 사이의 응원에 의한 상호작용이 바로 그 원인이다. 열기와 흥분은 사람들 사이에 쉽게 전파되고 시너지효과를 통해 급기야 동일한 사람의 전혀 다른 모습을 만들어 내는 것이다.

그러면 과연 동일한 요소가 상황에 따라 서로 다르게 보이는 모습을 어떻게 분석하고 이해해야 할까? 조각그림을 맞추는 직소퍼즐을 상상해 보자 (그림 2). 생명체를 구성하는 요소들로부터 관측되는 생명현상을 설명하는 과정은 마치 퍼즐맞추기와도 같다.

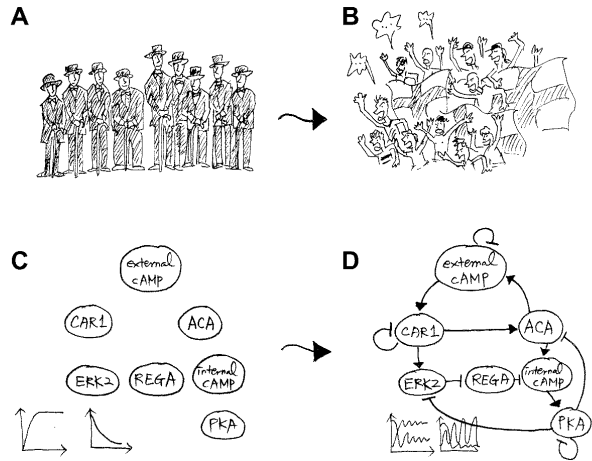


그림 1. 시스템생물학 관점의 핵심 아이디어: 개별 요소가 독립적으로 존재시 나타나지 않지만 집단, 즉 시스템을 형성하며 주변의 다른 요소와 동적 상호작용을 할 때에 비로소 표출되는 복잡한 동역학적 특성에 대한 탐구. (A) 매우 점잖은 개개의 영국신사들, (B) 흥분에 차있는 축구경기장의 홀리건들 (개개인의 동적상호작용에 의해 변화된 집단적 행동양식), (C) 매우 단순로운 농도변화를 보이는 개개 분자들, (D) 매우 동적인 농도변화를 보이는 네트워크상의 분자들 (Dictyostelium의 신호전달네트워크로서 엮여진 분자들 사이에는 상호작용에 의해 동적인 변화가 유발된다).

직소퍼즐을 맞추어 나갈 때 만일 퍼즐조각 위의 그림을 무시하고 퍼즐조각의 구조적 모양만으로 맞추어 본다면 수없이 많은 시행착오를 거쳐 완성해 나갈 수 밖에 없을 것이다. 이러한 방식으로는 경우에 따라 조각의 개수가 너무 많으면 유한한 시간내에 완성이 불가능할 수도 있다. 그러나 조각위의 그림을 따라 의미있게 조각들을 연결하다 보면 손쉽게 전체퍼즐이 완성된다. 즉, 현상의 물리적 특징(퍼즐조각의 모양)뿐만 아니라 기능적 특징(퍼즐조각위의 그림)을 함께 고

려했을 때 비로소 시스템 내에서 구성요소간의 상호관계와 상호작용에 관한 이해를 도모할 수 있는 것이다. ‘시스템생물학(Systems Biology)’의 아이디어는 바로 이러한 관점에서 출발하고 있다.

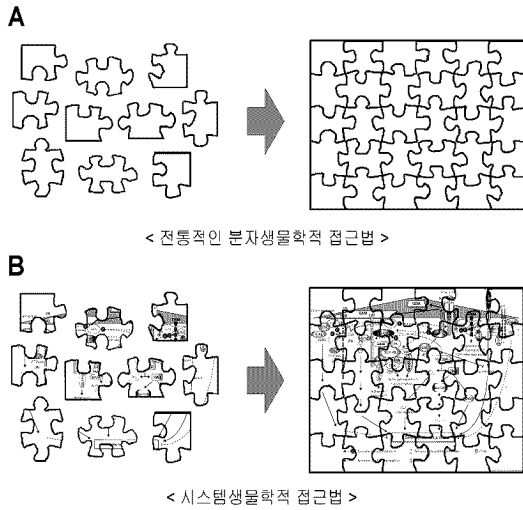


그림 2. 생명현상의 이해에 대한 전통적인 분자생물학적 접근법과 시스템생물학적 접근법의 비교: (A) 전통적인 분자생물학적 접근법은 2차원 직소퍼즐의 그림(여기에서는 구성요소간의 상호작용과 이에 따른 동역학적 기능을 의미)을 무시하고 각 조각의 구조적 특성을 고려하여 전체 퍼즐을 맞추는 방식에 비유될 수 있는데 반해 (B) 시스템생물학적 접근법은 구조와 기능을 모두 고려하여 퍼즐을 맞추는 방식에 비유될 수 있음.

생물과학의 궁극적인 목표는 복잡한 생명현상을 지배하고 있는 근본적인 원리를 밝혀내고자 하는 것이다. 즉, 생명시스템을 이루는 성분들간의 구성과 동역학(dynamics)적 특성을 집합적으로 이해하고자 하는 것이다. 이를 위해서는 모든 생명현상의 원인과 결과를 초래하는 분자, 세포, 조직, 장기, 그리고 유기체들 각각에 있어서 시공간적 상호관계를 연구해야 한다. 이 경우 주된 문제의 출발은 세포작용의 네트워크가 다수의 유전자, 단백질 및 다른 분자들간의 복잡한 상호작용에 의해 조절된다는 것에 기인한다. 시스템생물학의 궁극적인 목적은 이러한 조절작용의 본질을 이해함으로써 생명현상 속에 잠재된 지배원리에 대해 보다 깊은 통찰력을 얻고 나아가 생명현상을 인위적으로 조절해보고자 하는 것이다 [1]-[4], [7]. 이러한 목표는 전통적인 생물학 연구방식이 추구해온 생명시스템의 구성요소 발견과 발견된 요소의 물리적 특징을 규명하는 것만으로는 결코 이루어질 수 없으며 수학적 모델링을 통한 정보의 재구성과 이를 토대로 분자단위 혹은 그 이상의 레벨에서 이루어지는 구성요소들간의 네트워크와 신호전달경로 등을 시스템 차원에서 분석, 시뮬레이션 해봄으

로써 가능해질 수 있다 [5], [6], [11]-[13]. 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. 시스템생물학은 시스템이론을 생명과학에 응용하여 생체구성요소들의 상호관계와 상호작용을 분석, 규명함으로써 생명현상에 대한 시스템 차원의 이해를 도모하는 학제간 신기술 융합분야이다. 시스템생물학은 생체구성요소들이 개별적으로 존재할 때에는 보이지 않는, 즉 상호작용에 의해 새롭게 표출되는 생물학적 기능을 탐구하는데 그 초점이 있다. 이 때 대상은 분자수준에서 생리현상에 이르기까지 모든 단계에서 정의될 수 있다.

생명체의 DNA 염기서열 분석과 유전자 해독이 이루어지면서 유전체학, 분자생물학, 생화학, 물리생물학 등의 발전으로 인해 생명시스템의 구성세포에 대한 분자수준의 이해가 가능해졌으며 이로 인해 더 많은 정보를 수집할 수 있는 도구의 개발이 이루어지게 되었다. 생명시스템의 구성세포들이 복잡한 동역학 특성을 지닌 정교한 제어시스템이라는 사실은 이미 오래 전부터, 특히 실험생물학자들에 의해, 잘 알려진 사실이지만 오늘날까지 그러한 개념을 바탕으로 실험이 계획되거나 실험결과가 분석되지는 않고 있다. 즉, 분자생물학에서 사용되고 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. 현대 생물과학의 근원적인 질문에 대한 답을 찾기 위해서는 생명시스템의 기능과 오작동, 그리고 생체기능이 의료기술과 생명공학 기술에 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.

시스템생물학의 어원 자체는 시스템과학(systems science)과 생물학(biology)의 합성어이다. 여기에서 ‘시스템’의 아이디어를 이해하기 위해 제어공학(control engineering)을 비롯한 기존 시스템과학에서 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 총체라기 보다는 어떠한 물리적 현상 또는 그 대상체의 상태변수들 간 상호관계 및 동역학 특성 등을 규명하고 이를 바탕으로 외부의 인위적 조작을 통해 원하는 출력, 성능 등을 획득함

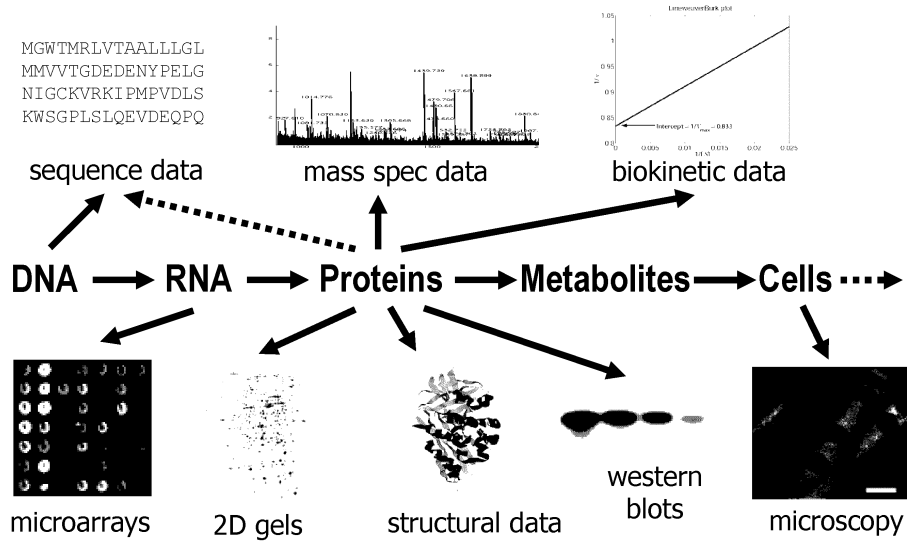


그림 3. 시스템생물학 연구를 위해서는 세포내 정보처리 각 과정에서 얻어지는 여러 다른 종류의 측정데이터를 융합하여("Omics"-United) 세포기능에 대한 집합적이고 입체적인 이해를 도모하는 것이 필수적이다. 그러나 보다 궁극적인 목표는 세포가 주어진 외부자극에 대해 유전자와 단백질 수준에서 어떠한 상호작용을 통해 비로소 반응을 만들어내는가에 대한 동역학적 특성의 탐구이다.

으로써 분석 및 예측 가능한 모델을 정립할 수 있도록 하는 체계적 사고방식이라 할 수 있다. 시스템생물학을 통한 시스템과학과 생명과학의 자연스러운 결합은 이미 역사적으로 오래 전에 언급되었으며 여러 선지적 과학자들이 관련 연구를 시도한 바 있다[1]-[4]. 시스템생물학의 기원은 1929년 캐논(Cannon)의 항상성(homeostasis) 개념과 유기체가 동적제어시스템이라고 언급한 사실로부터 찾을 수 있다. 이후 1945년 버터란피(Bertalanffy)는 유기체를 개방형시스템(open system) 이론으로 기술하였으며, 위너(Wiener)는 동물과 기계에서 공존하는 제어와 통신의 개념에 대해 기술함으로써 사이버네틱스(cybernetics)의 효시를 마련하였다. 1958년 에슈비(Ashby)는 적응, 자기구성 능력을 가진 유기체를 기계에 비유하였고, 한편 로젠(Rosen)은 엠알(M,R)이론을 통해 유기체와 기계의 상이성을 이론적으로 승화시켰다. 시스템생물학이라는 용어는 1968년 메사로비치(Mesarovic)에 의해 최초로 사용되었는데 당시 시스템생물학 연구의 성공을 위해 지적한 두 가지 사항, 즉 시스템과학자들(제어공학자, 수학자, 물리학자)은 생명과학의 의미있는 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 자콥(Jacob)과 모노드(Monod)는 조절단백질의 작용으로부터 세포 사이버네틱스(cell cybernetics)를 고안하였으며, 1975년 세겔(Segel)은 효소역학(enzyme kinetics)을 정립하였고, 1978년 밀러(Miller)는 시스템이론을 생명현

상으로부터 국가전체의 사회현상에 이르기까지 적용하여 총체적 메커니즘을 해석하려는 시도를 하였다. 1996년 하인리히(Heinrich)와 슈스터(Schuster)는 생체 세포시스템의 조절작용에 관해 기술하였고, 골드버터(Goldbeter)는 생화학적 진동현상 및 세포주기에 관해 연구하였으며, 1997년 펠(Fell)은 대사과정의 제어메커니즘에 관해 분석 기술하였다. 최근 생명과학계에서는 벤터(Venter) (1999), 하트웰(Hartwell) (1999), 널스(Nurse) (2000), 프레이저(Fraser) (2000) 등이 <네이처>와 <셀> 등의 저널을 통해 생명현상을 기술할 수 있는 일반적인 시스템이론의 필요성과 이를 통한 체계적이고 정량적인 현상의 예측에 관해 언급함으로써 시스템생물학의 필연적인 시대적 재조명을 예견하기에 이르렀다. 이러한 역사적 배경 가운데 위버(Weaver) (1948), 마인하르트(Meinhardt) (1988), 카우프만(Kauffman) (1995), 헤이켄(Haken) (1997), 해리슨(Harrison) (1993), 굿윈(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 재조명받게 된 분야라고 할 수 있다. 그러나 시스템생물학은 생명시스템의 동역학 특성을 신호 및 시스템적 접근법을 통해 기술한다는 측면에서 과거 복잡계의 연구와 분명 차별화 된다.

최근 기술의 진보로 인해 가능해진 대량의 분자생물학 실험데이터의 생성은 데이터의 효율적 관리와 분석을 위해

자연스럽게 컴퓨터과학의 도움을 필요로 하게 되었으며 이로 인해 생명과학의 발전은 생물정보학(bioinformatics)이라는 신분야의 창출과 관심의 고조, 그리고 급격한 발전으로 이어지게 되었다. 그러나 게놈 서열데이터가 이제 이용가능해짐에 따라 서열분석이나 분자적 특징을 규명하는 생물정보학의 범주로부터 더 나아가 유전자, 단백질 등의 기능과 상호작용을 이해하려는 시스템생물학으로 관심의 초점이 옮겨지고 있다. 생물정보학과 시스템생물학의 흥미로운 차이점 가운데 하나는, 생물정보학에서는 데이터베이스상의 (소위 ‘오믹스(-omics)’로 인해) 무수히 많은 가용 데이터를 어떻게 처리할 것인가를 고민해야하는 반면, 시스템생물학에서는 그 정반대 급부로 생체세포의 동역학 특성을 파악하기 위한 ‘정량적’ 실험데이터의 부족으로 인해 유발되는 다양한 문제점들을 겪고 있다는 점이다. 따라서 시스템생물학에서는 서로 다른 측정기술로 얻어낸 데이터의 융합과 여러 연구그룹에서 생성해낸 다양한 실험데이터로부터 정보를 재구성하는 기술개발이 요구된다 (그림 3). 그러나 시스템생물학의 보다 근원적인 목표는 단순히 생명현상에서 관측되는 상관관계(correlation)를 분석하는 것이 아니라 세포(또는 유전자)가 외부 자극에 대해 어떻게 내부적인 동역학 변화를 유발하고 이로 인해 자극에 대한 반응을 비로소 표출하는지에 대한 인과관계(causality)를 밝히고자 하는 것이다. 생명시스템 구성의 기본단위인 세포는 시공간상에서 상호작용하는 분자들로 이루어져 있으며 자가조절기능을 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 설명하려는데 그 목적이 있다. 이렇듯 시스템생물학 연구가 새롭게 중요시되는 이유는 종래의 생물정보학에서 데이터를 마이닝(mining)하는 방식만으로는 구성요소 혹은 변수들간의 상관관계만을 밝힐 수 있을 뿐 정작 필요한 상호관계와 상호작용 등에는 접근할 수 없기 때문이다. 즉, 더 이상 세포의 분자적 특성을 볼트와 너트의 조합만으로 이해하기 보다 그 본질적 기능을 탐구하기 위해서 게놈데이터의 마이닝 방식이 아닌 시스템과 신호관점에서의 방법론 개발이 절실하다는 데에 초점이 집중되고 있다. 시스템생물학은 보다 많은 실험적 발견과 지식을 집대성하기 보다 새로운 시스템적 사고로의 전환을 요구하고 있는 것이다.

시스템생물학이 수십년간 역사속에서 사라졌다가 근래에 이르러 재조명을 받게 된 이유 가운데 하나는 기술의 진보로 인해 시스템이론의 적용이 가능한 수준의 정량적 데이터를 얻을 수 있게 된 사실에 있다. 그러한 예로서 유전자칩(DNA microarray) 기술을 들 수 있다. 이를 통해 동시에 여러 유전자의 발현정도를 비교 분석할 수 있게 되었기 때문이다. 그러나 이 경우 생물정보학의 수준을 넘어서 시스템생물학 연구를 수행하기 위해서는 동역학 특성을 분석할 수 있는 시계열 데이터의 생성이 필요하며 여기에는 한편으로는 아직 데이

터의 품질향상, 정보의 불확실성 제거, 샘플링 숫자에 비해 상대적으로 많은 변수개수의 처리문제 등 또다시 선결되어야 할 많은 숙제들이 남아있다. 그러나 데이터의 질적 수준이 꾸준히 향상되고 있으며 실험비용 또한 점차 낮아지고 있어서 그 실용적 기대치는 높아지고 있는 추세이다. 더욱이 최근에는 이러한 한계점을 극복하고 유전자칩데이터로부터 유전자 조절네트워크를 추론해내는 다양한 연구들이 이루어지고 있다 [8]-[10], [14]. 또 다른 예로는 세포내외부의 신호전달경로에 대한 수리모델을 정립하여 이로부터 예측되는 다양한 동역학 특성으로부터 기존에 설명되기 어려웠던 복잡한 현상들에 대한 새로운 통찰력을 얻고 이로부터 예측된 결과를 실험을 통해 검증해내는 연구로부터 암과 같은 질병의 발병기작과 전이특성 등을 새롭게 이해하려는 시도가 많은 주목을 받고 있다 [5], [6], [11]-[13]. 특히 동역학시스템의 비선형성은 직관적 예측과 전혀 다른 결과를 유발하곤 하는데 대부분의 세포내외동역학은 이러한 비선형특성을 지니고 있어 시스템생물학적 접근 없이는 분석이나 예측이 불가능하다. 많은 실험생물학자들은 동일한 환경에서 배양한 세포들이 동일한 외부자극에 대해 서로 다르게 반응하는 현상을 의아해하곤 하는데 이는 시스템의 상태변수개념을 간과하였기 때문에 겪는 일례라고 할 수 있다.

2007년 현재 불과 지난 수년 사이에 국제학술회와 한국의 연구그룹 및 연구기관 등에서 시스템생물학에 대한 중요도의 인식이 급격히 확산되고 있으며 관련 연구결과 발표도 꾸준히 증가되고 있다. 다수의 국제저명학술지에서는 시스템생물학을 이미 주요 특집호로 다루었으며, 2004년에는 비로소 영국의 한 출판사(IEE, 2007년부터 IET로 변경됨)로부터 <Systems Biology>라는 새로운 국제저널이 발간되기에 이르렀고(<http://www.iecdl.org/IET-SYB>) 이후 세계 각국의 여러 다른 출판사들(Springer, Royal Academy of Science, Nature-EMBO 등)에서도 잇따른 관련국제저널들이 발간되어 이제는 학계간 융합연구영역을 넘어 독자적인 패러다임으로서 정립되기에 이르렀다. 뿐만 아니라 전세계의 우수한 대학에서는 시스템생물학을 새로운 학제분야로 받아들이고 이에 따른 학과를 신설하거나 연구프로그램을 가동하고 있는데 급기야는 보수적 아카데미의 대명사인 하버드대학에서도 ‘시스템생물학과’가 신설되기에 이르렀다. 이러한 교육, 연구프로그램들은 대부분의 경우 제어공학, 생명과학, 수학, 컴퓨터과학 등을 포함한 융합분야로 구성되어 있다. 시스템생물학은 최근 새로운 분야로 재등장하였음에도 불구하고 이미 개인수준의 인식을 넘어서 연구기관과 대학, 그리고 국가주도의 연구프로그램으로 확대되고 있다. 특히, 일본, 미국, 영국, 유럽의 여러 국가들을 위주로 연구비 투자와 저변확대가 경쟁적으로 이어지고 있으며 최근에는 중국에서도 국제학술회의 유치와 연구기관 설치에 막대한 투자를 전개하고 있다. 일본의 경우 동경에서 제1회 시스템생물학 국제학술회를 개최한 데 이어 시스템생물학 연구소를 설립하고 2000년초부터 이미 정부지원하의 대규모 국제프로젝트를 가동해오고 있으며,

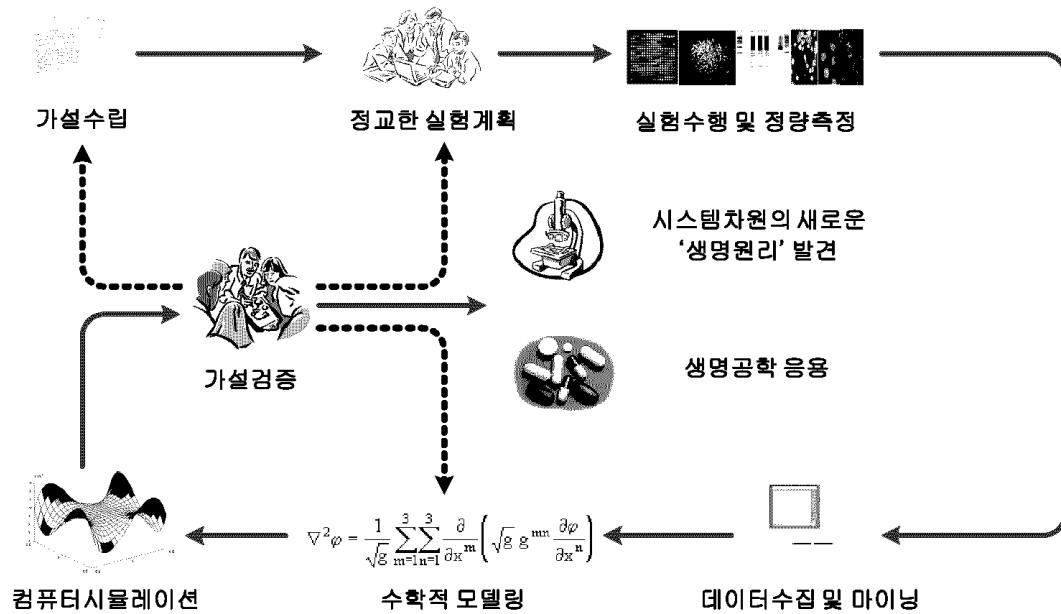


그림 4. 시스템생물학의 전형적인 연구수행방식: 생명과학의 구체화된 질문을 공유하는 서로 다른 영역의 과학자들이 그룹을 형성하여 가설을 수립하고 이를 테스트해보기 위해 정교한 실험을 계획한다. 측정된 정량데이터로부터 수학적 모델을 정립하고 컴퓨터시뮬레이션을 통해 다양한 상황에서 가설을 검증해본다. 그 결과에 따라 가설을 수정하거나 수학적 모델을 보완하거나 새로운 실험을 설계한다. 가설이 성공적으로 검증되면 시스템차원의 생명원리를 발견할 수 있으며 질병치료와 바이오산업 발전에 기여할 수 있다. 이 과정에서 전체 연구의 핵심적인 설계는 시스템과학자가 생물학자의 도움을 받아 효율적으로 진행해야만 성공을 기대할 수 있다 (즉, 기존 생물학적 방식을 반복하지 않고 비로소 새롭게 접근할 수 있는 것이다).

미국에서도 비슷한 시점에 시스템생물학 연구소를 시애틀에 설립한 이래로 해마다 투자규모를 늘려 현재 미국 전역에 다수의 시스템생물학 연구센터와 연구컨소시엄이 구성 운영되고 있다. 또한 캐나다 오타와에도 시스템생물학 연구소가 설립 운영되고 있다. 독일에서는 2003년부터 대규모 시스템생물학 국가프로젝트를 가동하고 있고, 영국에서는 2006년 전국에 5개의 시스템생물학 핵심연구센터가 설립되었으며, 스웨덴, 프랑스, 이탈리아, 네덜란드, 이스라엘 등 많은 유럽국가에서 이 분야에 앞다투어 투자를 기울이고 있다. 특히 아일랜드는 2004년 대규모 시스템생물학 연구프로젝트를 시작한 이후 2007년 더블린에 시스템생물학 연구소 설립을 기획하며 이 분야에 막대한 투자를 주도하고 있다. 최근(2006년 11월)에는 중국 상하이에도 시스템생물학 연구소와 대학원이 설립되었다. 또한 EU에서도 모든 EU 국가들을 대상으로 하는 연구프로그램인 EU프레임워크-7에 시스템생물학을 주요 연구주제로 선정하여 여러 연구컨소시엄을 장기간 지원하고 있다. 한편 국내에서도 2003년 서울 시스템생물학 국제심포지엄을 효시로 관심이 증대되고 있으나 대부분의 선진국에서 이 분야에 집중적인 투자를 기울이고 있는 상황에 비하면 아직 그 중요도의 인식이나 투자규모 면에서 매우 미미한 상황

이다.

시스템생물학이 단 몇 년 내에 여러 사회적 기대를 충족시킬 수는 없겠지만 장기적 안목에서의 연구결과에 따른 기대효과를 일부 나열하면 다음과 같다: 분자수준이 아닌 시스템수준에서의 새로운 생명과학법칙의 발견, 인간의 질병 메커니즘에 대한 이해와 새로운 통찰력 획득, 체계적인 신약후보물질의 발굴 및 부작용의 예측, 치료술의 최적화와 맞춤형 의학의 개발, 신약의 신체 내 기작에 대해 컴퓨터 모델링을 활용한 검증기법 개발 (이는 특히 FDA 등의 신약승인기구에서 요구항목으로 추가예정임), 미생물의 새로운 산업적 응용분야 개척 및 고부가가치 창출 등. 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. 시스템생물학은 실험생물학자가 전통적인 접근방법의 고수에서 벗어나 실험계획의 단계에서부터 시스템과학자와 의논하기 시작할 때 비로소 그 실효를 거두어 나갈 수 있다. 승패의 판전은 다

학제간 융합연구를 위한 열린생각(open-mind)과 진정한 공동 연구수행을 위한 동등한 상호노력에 있다 (그림 4). 시스템생물학의 진정한 모미는 학제간 공동연구를 통해 새로운 차원의 문제를 탐구하는 것이며 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.

많은 사람들이 20세기 초엽을 물리학의 전성시대라고 한다면 21세기는 생명과학의 전성시대가 될 것이라고 한다. 하지만 동시에 어떤 사람들은 정반대급부로 현재가 생명과학의 위기의 시대라고도 한다. 이는 복잡한 생명 현상을 진정으로 이해하고 이를 토대로 질병을 극복하기 위해서는 생명과학이 더 이상 실험자의 경험과 숙련된 기술에 크게 의존하는 ‘발견’의 학문이 아닌 동작원리를 설명할 수 있고 재현 가능한 ‘논리’의 학문으로서 거듭나야 한다는 것을 강조하는 의미이다. 즉, 복잡한 현상에 관여되는 중요한 구성요소들을 발견하는 차원에서 더 나아가 그러한 구성요소들이 어떠한 인과관계와 작동원리를 통해서 상호작용을 일으켜 비로소 관측된 복잡한 현상에 이르게 되는지를 논리적으로 설명할 수 있는 새로운 차원의 생명과학으로 거듭날 때 생명현상의 수수께끼를 푸는데 한 발자국 더 가까이 다가갈 수 있음을 의미하는 것이다. 이를 위해서는 서로 다른 타 학문 분야의 장점을 이해하고 이를 적극 활용하려는 자세가 필요하며 이러한 필요에 의해 자연스럽게 학제간 융합연구가 이루어져야 한다. 어쩌면 이러한 융합연구는 현대과학에서 이제 더 이상 선택이 아닌 외면할 수 없는 시대적 요청일지 모른다.

참 고 문 헌

[1] Wolkenhauer, O., Kitano, H. and Cho, K.-H. (2003) Systems biology: Looking at opportunities and challenges in applying systems theory to molecular and cell biology, *IEEE Control Systems Magazine*, 23:38-48.

[2] Wolkenhauer, O., Cho, K.-H., and Kolch, W. (2003) Systems biology: Towards an understanding of the dynamics of life, *BIOforum Europe*, 6: 2-4.

[3] Wolkenhauer, O., Kolch, W. and Cho, K.-H. (2004) *Mathematical Systems Biology: Genomic Cybernetics in Computations in Cells and Tissues: Perspectives and Tools of Thought* (R. Paton ed.), Springer-Verlag: London.

[4] Cho, K.-H. (2006) Systems biology - An interdisciplinary approach to solve complex bio-puzzles in the 21st century, *Crossroads*, 4: 1-5.

[5] Cho, K.-H., Shin, S.-Y., Lee, H.-W. and Wolkenhauer, O. (2003) Investigations into the analysis and modeling of the TNFalpha mediated NF-kappaB signaling path-

way, *Genome Research*, 13: 2413-2422.

[6] Cho, K.-H. and Wolkenhauer, O. (2003) Analysis and modeling of signal transduction pathways in systems biology, *Biochemical Society Transactions*, 31: 1503-1509.

[7] Wolkenhauer, O., Ghosh, B.K. and Cho, K.-H. (2004) Control and coordination in biochemical networks, *IEEE Control Systems Magazine*, 24: 30-34.

[8] Cho, K.-H., Shin, S.-Y. and Choo, S.-M. (2005) Unraveling the functional interaction structure of a cellular network from temporal slope information of experimental data, *FEBS Journal*, 272: 3950-3959.

[9] Cho, K.-H., Choo, S.-M., Wellstead, P. and Wolkenhauer, O. (2005) A unified framework for unraveling the functional interaction structure of a biomolecular network based on stimulus-response experimental data, *FEBS Letters*, 579: 4520-4528.

[10] Cho, K.-H., Kim, J.-R., Baek, S., Choi, H.-S. and Choo, S.-M. (2006) Inferring biomolecular regulatory networks from phase portraits of time-series expression profiles, *FEBS Letters*, 580: 3511-3518.

[11] Cho, K.-H., Baek, S. and Sung, M.-H. (2006) Wnt pathway mutations selected by optimal beta-catenin signaling for tumorigenesis, *FEBS Letters*, 580: 3665-3670.

[12] Kim, D., Kwon, Y.-K. and Cho, K.-H. (2007) Coupled positive and negative feedback circuits form an essential building block of cellular signaling pathways, *BioEssays*, 28: 85-90.

[13] Kim, D., Rath, O., Kolch, W. and Cho, K.-H. (2007) A hidden oncogenic positive feedback loop caused by crosstalk between Wnt and ERK pathways, *Oncogene*, on-line: Jan. 22.

[14] Cho, K.-H., Choo, S.-M., Jung, S.H., Kim, J.-R., Choi, H.-S. and Kim, J. (2007) Reverse engineering of gene regulatory networks, *IET Systems Biology*, (in press).