

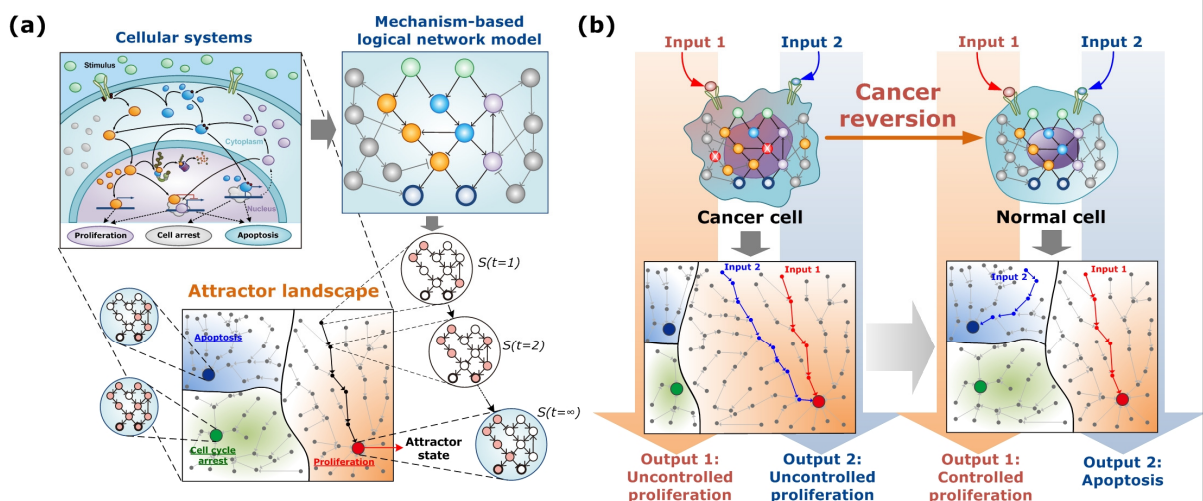
KAIST Grand Challenge 30 Project 제안서

①연구제목	국문	비가역적 생명현상을 가역화 할 수 있을까?			
	영문	Can we reverse irreversible biological processes?			
②제안자	성명	국문	조광현	소속 학부/학과	바이오및뇌공학과
		영문	Kwang-Hyun Cho		
	주요 연구분야	시스템생물학 (Systems Biology)			
	연구 impact 내용 서술				
세포의 암화, 분화, 노화 등 대부분의 생명현상은 자연상태에서 비가역적(irreversible)이다. 이와 같이 자연계에서 비가역적인 생명현상을 과연 가역화(reversion) 할 수 있을까? 본 연구에서는 비가역적 생명현상을 가역화할 수 있는 일반적인 가역제어이론(reverse control theory)을 개발하고, 이를 세포 수준에서 실험으로 증명해보고자 한다.					

③제안내용
<p>대부분의 생명현상은 자연상태에서 비가역적(irreversible)이다. 간혹 우연한 발견을 통해 가역화(reversion)되는 현상이 보고된 바 있지만 그 메커니즘이 밝혀진 사례가 없으며, 다양한 생명현상의 가역화를 설명할 수 있는 이론 연구는 아직 시도된 바가 없다. 본 연구에서는 우선 정상세포의 암화 과정을 시스템 차원에서 설명할 수 있는 이론 모델을 정립하고, 이를 분석하여 암화 과정을 가역화할 수 있는 새로운 제어이론(control theory)을 개발하고자 한다. 그리고 세포실험을 통해 이러한 이론의 타당성을 검증할 것이다. 나아가 분화 및 노화과정도 동일한 개념으로 설명가능한지 탐구한 뒤 다양한 생명현상을 가역화할 수 있는 확장된 통일이론(unified theory for reverse control)을 정립해보고자 한다.</p> <p>암세포가 특정 환경에서 정상세포로 되돌려질 수 있다는 현상의 보고는 1907년 스위스의 병리학자 Max Askanazy가 난소의 테라토마(기형종)가 정상세포로 분화되는 현상을 보고한 것이 최초이다. 이후 1970년대와 1990년대를 거치며 간 표피암, 췌장암, 유방암세포들에서 간혹 그러한 가역화 현상들이 보고된 바 있지만 그 원인이나 메커니즘이 보고된 바는 없다. 2004년 프랑스 Institut Gustave Roussy의 Adam Telerman 그룹은 우연히 발견한 특정 유전자의 조절을 통해 암세포를 정상세포로 변환할 수 있는 가능성을 보고하였다. 이후 가장 극적인</p>

실험적 관찰은 2015년 미국 Howard Hughes Medical Institute의 Scott Lowe 그룹이 생쥐의 장조직에서 APC라는 특정 유전자의 조절을 통해 대장암의 발생을 되돌릴 수 있음을 보고한 것이다. 그러나 그 메커니즘은 여전히 수수께끼로 남아있다.

생명의 최소 단위인 세포는 다양한 종류의 분자들로 가득 차 있다. 그런데 이러한 분자들은 홀로 작용하는 것이 아니라 끊임없이 이웃한 다른 분자들과 상호작용하며 다이내믹하게 변화한다. 이러한 분자들간의 상호작용 관계를 그래프로 표현하면 거대한 분자조절네트워크(molecular regulatory network)가 그려진다. 생명현상은 이와 같은 분자네트워크의 다이내믹스(dynamics)가 만들어내는 총체적인 현상인 것이다. 이 때 각 분자들의 활성도를 변수로 나타내고 이러한 변수들을 모아놓은 하나의 벡터를 생각하면 특정 시간과 조건 하의 세포 상태는 거대한 변수공간상의 한 점으로 표현되는 벡터의 위치에 대응된다. 그런데 분자네트워크의 상태를 나타내는 이 벡터는 시간이 지나면 상태전이(state transition)를 거듭해 동적 평형상태(attractor)로 수렴하게 된다. 이러한 일련의 과정은 개념적으로 평형상태와 그 수렴공간상에서 상태전이도로 나타낼 수 있는데 이를 평형상태지형(attractor landscape)이라고 한다 (그림 (a)). 본 연구자는 지금까지 연구를 통해 이러한 동적 평형상태가 세포의 다양한 표현형질(phenotype)을 나타낸다는 실험적 증거들을 찾은 바 있다. 따라서 생명현상을 분자네트워크라는 모델의 분석을 통해 해석하고 동적 평형상태를 원하는 방향으로 변형시킬 수 있도록 네트워크의 특정 타겟분자를 섭동(perturbation)시켜주면 생명현상을 원하는 방향으로 제어할 수 있을 것이다. 이러한 원리를 이용해 암화 과정과 같은 비가역적 생명현상을 가역화할 수 있을 것으로 생각한다 (그림 (b)).



본 연구를 진행하기 위한 구체적인 아이디어는 우선 대장암 세포를 대상으로 세포내 신호전달 및 유전자조절을 통합한 분자조절네트워크의 불리안(Boolean) 수학적모델을 구축하고 평형상태지형을 계산한 뒤 대장암의 특성(Hallmarks)을

있으면서 정상 대장세포의 기능을 회복할 수 있는 분자제어 타겟을 찾는 제어이론을 개발하려고 한다. 그리고 이렇게 찾아진 타겟분자를 세포실험을 통해 제어함으로써 과연 대장암 세포가 정상세포의 기능을 회복하도록 변환될 수 있는지 확인해보고자 한다. 개발된 제어이론이 검증되면, 이를 분화 및 노화의 가역제어로 확장하여 통일된 가역제어이론으로 발전시키고자 한다. 제안하는 연구는 단순히 정보기술을 활용해 데이터를 가공하거나 통계기술을 적용해 상관관계(correlation)를 파악하는 것이 아니라 시스템과학을 적용해 생명현상의 본질적 동작원리를 분자네트워크의 다이내믹스로 파악하고 이를 제어하기 위한 분자타겟을 발굴하는 새로운 패러다임을 정립하는 것이다.

본 연구는 암치료의 새로운 관점을 제시할 수 있다는 측면에서 글로벌 난제를 해결하는 연구이다 (기존 암치료는 암세포의 사멸을 목적으로 하기 때문에 정상세포에 대한 부작용을 피할 수 없는 본질적 한계가 있으나 본 연구를 통해 정상기능(또는 유사(pseudo)정상기능)이 복원된 세포상태로 변환을 유도하는 새로운 암치료방식의 개발이 가능하다). 또한 본 연구를 통해 세포의 암화, 분화, 노화 등 비가역적 생명현상의 숨겨진 메커니즘이 무엇인지, 그리고 이를 메커니즘 분석 기반의 제어를 통해 가역화할 수 있는지 등 기초과학의 가장 근본적인 질문에 대한 답을 찾고자 한다. 본 연구는 현 과학계에서 받아들여지기 어려운 요원한 발상이어서 외부로부터 연구비를 받기 어려우며, 암연구에 있어서 현재 핫이슈인 표적항암치료, 면역치료 등과 거리가 멀다. 더욱이 10년 이내 상업화가 불가능한 주제이다. 따라서 본 연구는 신청과제의 자격요건에 잘 부합된다.

생명현상은 세포내 다수 분자들의 복잡한 상호작용이 만들어내는 분자네트워크의 다이내믹한 거동에 의해 결정된다. 그런데 이러한 분자집단이 매우 방대하고 정교한 연결망을 통해 서로 밀접하게 영향을 주고받기 때문에 유전자 돌연변이나 환경적 요인 등으로 일부 손상을 받더라도 연결된 다른 분자회로의 조절을 통해 그 기능을 보상해줄 수 있는 여지가 상당히 남아있다. 또한 어떠한 생체프로그램이 작동하여 일련의 분화과정이나 노화과정이 자발적으로 진행되더라도 그 기능을 복원하거나 원하는 방향으로 프로그램의 동작을 일부 제어할 수 있는 여지도 존재한다. 따라서 본 연구를 통해 정립하고자 하는, 생명현상을 가역화할 수 있는 확장된 통일이론의 정립이 가능할 것으로 생각한다. 현대의 생명과학기술이 발전하면서 점차 세포내 분자네트워크의 규모와 구조가 매우 빠르게 밝혀지고 있으므로, 이러한 가역제어이론이 정립되면 비로소 생명의 시간을 거꾸로 돌릴 수 있는 생명공학기술의 개발이 가능해질 수도 있다. 본 연구는 그러한 미래 기술의 초석을 놓을 수 있는 새로운 발상의 이론을 정립하고자 하는 것이다.

제안자 : 조 광 현 *Kwang-Hyun Cho*