

# 인공세포기술과 가상세포기술

김영창 / 충북대학교 생명과학부 교수

## 1. 서론

사람을 비롯한 많은 생명체에서 소위 생명의 청사진이라고 하는 유전체 (genome) 서열이 완전하게 밝혀진 지금, 우리가 이들 생명체에 대해서 이해할 수 있는 부분은 과연 얼마나 되는가? 인간 유전체 연구 결과에서 밝혀진 바와 같이 인간 유전자의 수는 의외로 적다. 세균과 같은 단세포 생물도 수천 개의 유전자가 있는데, 인간의 유전자는 30,000 여 개에 불과 하였다. 유전자-기능이라는 일차원적인 시각으로 본다면 인간의 기능은 유전자의 수인 30,000 여 가지에 불과할 것이다. 여기서 우리는 유전자 (혹은 단백질)와 생물학적 기능 사이를 단선적인 인과 관계로 분석하는 것은 네트워크로서의 생명체를 이해하는 데 적절하지 않음을 알 수 있다. 이러한 인식은 생명과학의 패러다임이 21세기 과학의 물결과 마찬가지로 통합적 접근방법 (synthetic approach)으로 변화할 것을 요구한다[1].

생명체와 같은 복잡계 (complex system)를 이해하기 위해서는 구성요소 뿐만 아니라 이들 상호간의 작용을 이해해야 한다. 현재 흔히 연구되고 있는 일부 경로 (pathway)들의 연결망인 정적 또는 국부적 네트워크가 아니라, 실시간으로 살아 움직이는 전체적인 동적 네트워크 (dynamic network)를 알아야 한다. 그러나 세포 내에서 일어나는 모든 상호작용을 밝혀낸다는 것도 어려운 일이지만, 설사 밝혀낸다고 해도 그 전체를 인간의 머리로 파악하고, 이해한다는 것은 더더욱 어려운 일이다. 이러한 관점에서 세포 전체 네트워크 (whole cell network)를 이해하기 위한 통합적 접근법으로 두 가지 기술이 주목을 받고 있다. 그 하나는 실험적으로 접근하고 있는 인공세포 (artificial cell) 기술이며, 다른 하나는 이론적으로 접근하고 있는 가상세포 (virtual cell) 기술이다.

## 2. 인공세포기술

인공세포란 우리가 알고 있는 생명체에 관한 지식과 정보를 활용하여 유전체를 설계하고 화학 합성한 다음, 이 인공유전체 (artificial genome)를 인공막 (artificial membrane)에 주입하여 살아가도록 만든 세포를 말한다. 인공세포는 여러 가지 의미로 혼용되고 있다. 첫째는 컴퓨터과학의 인공생명과 같은 뜻으로 쓰이기도 하며, 둘째는 대체 혈액으로 대표되는 microencapsulation을 뜻하기도 하나, 이 경우는 스스로 살아가지 못한다는 점이 다르다. 마지막으로 생명 현상의 유지에 필요한 최소한의 구성 요소로 이루어진 최소세포 (minimal cell)를 일컫기도 하는데, 최소세포는 본래 존재하는 미생물 세포를 기반으로 만들어진 세포라는 점에서 차이가 있다. 본 글에서는 앞에서 정의한 대로 자연계에는 존재하지 않는

새로운 세포로서, 완전히 합성한 경우로 국한하기로 한다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 인공세포기술에서 단계별 핵심 기술은 유전체 설계, 유전체 합성, 인공세포 합성 기술이다[2].

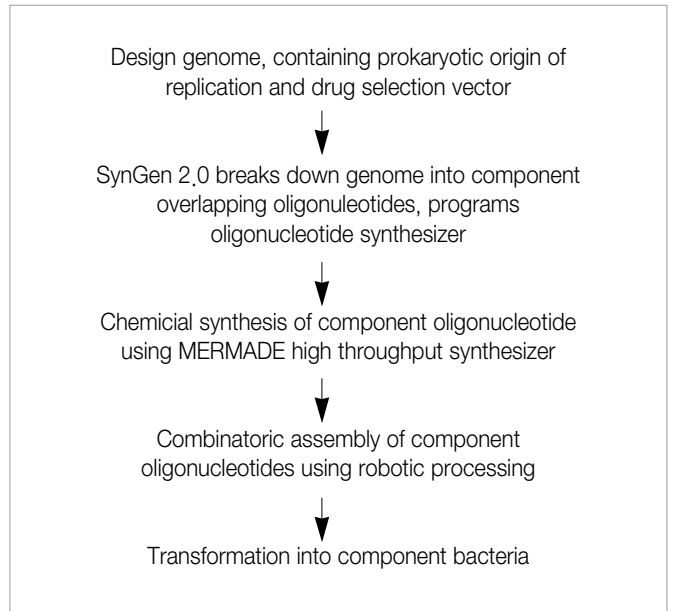


Fig. 1. Flow diagram for the construction of synthetic organisms

### 1) 유전체 설계 기술

유전체 설계를 성공적으로 수행하려면 먼저 생명체 유지에 필수적인 유전자 조합을 밝혀내야 한다. 우리는 세포가 살아가는데 필수적인 최소한의 유전자 조합을 최소유전체 (minimal genome)라고 한다. 이러한 최소 유전체를 밝혀내기 위하여 생명정보학 (bioinformatics) 및 유전학적 분석이 함께 이루어지고 있다. 우선 이미 밝혀진 많은 유전체 서열 정보를 바탕으로 모든 종에서 공통적으로 나타나는 생명 유지에 필수적인 유전자들을 생명정보학적 도구로 분석하여 밝혀낼 수 있다. 서로 특성이 다른 세종의 세균 유전체 서열을 비교 분석함으로써, 유전체 서열이 완전히 밝혀진 생물체 중에서 유전체가 제일 작은 (580kb) *Mycoplasma genitalium*에서 기능적으로 유사하거나, 중복, 혹은 기생과 관련된 것 등 생명 현상의 유지에 불필요한 유전자를 제외한 필수적인 최소 유전자

가 256개인 것으로 추정된 바 있다[3]. 또한 실험적으로는 global transposon mutagenesis[4] 또는 결실돌연변이[5]를 통하여 필수 유전자들을 찾아낼 수 있으며, 간단한 생명체의 염색체에서 생명유지에 불필요하거나 중요하지 않은 유전자를 단계적으로 제거함으로써 최소유전체만을 지니도록 만들 수도 있다. 현재 *M. genitalium* (<http://www.tigr.org/minimal/>), *Escherichia coli*, 효모 등에서 최소유전체를 밝혀내는 연구사업이 진행되고 있다.

유전체 설계를 성공적으로 수행하기 위해서 남은 문제는 구성 유전자들을 어떻게 배열해야 하는지는 것이다. 이를 해결하기 위해서는 각 유전자의 위치가 어떠한 방식으로 결정되는지에 대한 이해가 필요하다. 이를 위해서는 보다 많은 생명체의 유전체에 대한 연구 결과를 얻어내야 하고, 이를 분석할 수 있는 생명정보학 도구의 개발이 필요하다.

### 2) 유전체 합성 기술

텍사스대학 계통과학기술센터 소장인 글렌 에만스 교수는 유전체 DNA를 합성하여, 이를 지닌 합성유기체1 (SO1)를 만들 계획이다. 텍사스대학 팀은 현재 화학적으로 합성한 DNA 조각을 조립함으로써 10만개의 염기 쌍으로 이루어진 유전체 DNA를 만들어낼 수 방법을 개발하였다 (Fig. 1)[2]. 아직 세포 유전체 크기에 비하면 매우 작은 플라스미드 DNA 수준이다. 이러한 소규모의 유전체 합성기술은 바이러스를 대상으로 하여서도 이미 성공을 거둔 바 있는데[6], Cello 등 (2002)은 7,500여개의 염기 크기인 폴리오바이러스 경우는 3년의 시간이 소요되었지만, 최근 Ventor 박사는 5386개의 염기로 이루어진 박테리오파지  $\phi$ X174를 단 14일 만에 제조하는데 성공하였다.

그러나 아직 세포를 이루는 생명체의 경우는 연구를 진행하고 있는 단계이다. 이 원리를 그대로 적용하여 세포 유전체를 합성하는 것도 불가능한 일은 아닐 것이다. 다만 엄청난 합성 비용이 문제이며, 따라서 이를 대체할 만한 저비용의 기술 개발이 절실하다. Ventor 박사는 3년간 3,000,000 달러 규모의 기술 개발 프로젝트를 미국 에너지성에서 지원을 받아 연구를 진행하고 있다.

### 3) 인공세포 합성기술

마지막으로 합성한 인공유전체를 인공막 안으로 주입하고, 이어 살아갈 수 있도록 어떻게 시동을 걸어 주느냐 하는 문제가 남아있다. 비록 다른 목적으로 진행되고 있기는 하지만 인공막 합성에 관한 연구는 활발히 이루어지고 있다[7,8]. 다음으로는 인위적으로 합성한 인공막에 인공유전체 및 세포질 성분을 주입시키는 세포 재구성 (cell reconstitution) 기술 개발이 필요하다.

인공막 대신에 세포분열 과정에서 DNA 복제가 일어나지 않아 정상적인 세포질을 형성하나 염색체를 가지지 않는 무핵세포 (minicell)를 이용하는 것도 가능할 것이다. 이 경우에는 염색체 치환 및 세포질 치환 기술이 필요하나 아직 정립되지 않고 있다. 이러한 기술들의 개발을 위해서는 극미세조작기술 (nanomanipulation technology)의 뒷받침이 필요하다.

## 3. 가상세포기술

가상세포란 살아있는 세포의 동력학적 행동을 예측하기 위하여 세포 내에서 일어나는 현상을 시뮬레이션할 수 있게 하는 세포 모형이다. 그동안 유전체 사업을 통하여 여러 가지 생명체에 대한 유전체 서열 분석이 이미 완료되었으며, 생명체 내의 개별적인 대사작용, 유전자 조절 기작,

신호전이 기작에 대한 많은 것이 밝혀졌지만, 생물체의 다양한 기능을 설명할 수 있게 하는 구성요소 사이의 상호작용 네트워크에 의한 동력학적 동작 특성에 대해서는 아직 밝혀진 것이 많지 않다. 예를 들면, 생명체에 특정한 유전자를 제거하였을 때 어떠한 현상이 일어날 것이며, 특정한 대사물질이 변경되거나 결핍되었을 때 세포 내에서 어떤 현상이 일어날 것인지? 이 밖에 생명 현상의 유지에 관한 무수히 많은 질문을 직접 시뮬레이션을 통해서 대답하고, 실제 실험에 대한 가이드를 주고자 하는 것이 가상세포 연구의 궁극적인 목표이다 (Table 1).

Table 1. Example simulation programs.

Name(details)	Descriptors*	Website
E-Cell	kWUS	<a href="http://www.e-cell.org/">http://www.e-cell.org/</a>
BioSim	qWMU	<a href="http://www.molgen.mpg.de/~biosim/BioSim/BioSimHome.html">http://www.molgen.mpg.de/~biosim/BioSim/BioSimHome.html</a>
MCell	rsU	<a href="http://www.mcell.cnl.salk.edu/">http://www.mcell.cnl.salk.edu/</a>
Virtual Cell	ksDFWMU	<a href="http://www.nrcam.uchc.edu/">http://www.nrcam.uchc.edu/</a>
Gepasi/Copasi	fkFW	<a href="http://gepasi.dbs.aber.ac.uk/softw/gepasi.html">http://gepasi.dbs.aber.ac.uk/softw/gepasi.html</a>
Neuron	ksFWMUS	<a href="http://neuron.duke.edu/">http://neuron.duke.edu/</a>
Genesis	ksUS	<a href="http://www.genesis-sim.org/GENESIS/">http://www.genesis-sim.org/GENESIS/</a>
Plas	kfbFW	<a href="http://correjo.cc.fc.ul.pt/">http://correjo.cc.fc.ul.pt/</a>
Ingeneue	kfFMWUS	<a href="http://rusty.fhl.washington.edu/ingeneue/index.html">http://rusty.fhl.washington.edu/ingeneue/index.html</a>
DynaFit	kfW	<a href="http://www.biokin.com/dynafit/">http://www.biokin.com/dynafit/</a>
T7 Simulator	kUS	<a href="http://virus.molsci.org/t7/">http://virus.molsci.org/t7/</a>
Molecularizer /Stochastirator	krUS	<a href="http://www.molsci.org/Dispatch">http://www.molsci.org/Dispatch</a>

The descriptors are as follows: b, bifurcation analysis and steady-state calculation; f, flux balance/metabolic control and related analyses; k, deterministic kinetic simulation; q, qualitative simulation; r, stochastic process models; s, spatial processes; D, database connectivity; F, fitting, sensitivity and optimization code; M, runs on Macintosh; S, source code available; U, runs on linux or unix; W, runs on windows.

### 1) E-cell

이미 많은 대사회로에 대한 시뮬레이션 연구가 진행되어 왔다. 그러나 전체세포에 대한 시뮬레이션은 가장 단순한 세포라고 하더라도 수퍼컴퓨터가 완벽하게 재현할 수 없을 정도로 매우 복잡하다. 그러나 불완전한 모델조차 생명과학의 기초를 흔들 만큼 위력이 있다. 이러한 시도의 하나로 위에서 언급한 최소세포를 기반으로 하는 가상세포로 E-cell (<http://www.e-cell.org>)을 일본 게이오대학에서 개발하였다[9].

E-cell은 현재로서는 mRNA 전사, 단백질 해독, 해당 작용(glycolysis)에 의한 에너지 생성, 인지질 합성 등 세포의 생존에 필수적인 몇 가지 기능만을 구현하고 있다. 이 모형의 구축에 있어서 장애 요인은 각 대사과정에 들어가는 모든 화학 반응식에 대한 자료가 불충분하다는 것이다. 예를 들면, 복잡한 화학반응 네트워크를 나타내는 데, 이것을 기술하기 위해서는 촉매로 매개되는 모든 화학 반응식을 수식화하여야 하고, 또한 이에 필요한 반응계수, 화학물질의 농도 등이 주어져야 한다. 현재로서는 일부분 알려진 자료를 이용하여 E-cell 모형을 구축하고, 시뮬레이션의 분석 결과와 실제 실험 결과를 비교함으로써 모형에 사용하는 변수들을 고정시켜 나가는 작업이 진행 중이다.

### 2) 기타 가상세포 관련 기술개발 현황

E-cell 이외에도 전세계적으로 여러 그룹에서 가상세포를 연구하고 있다.

미국 National Resource for Cell Analysis and Modeling (NRCAM)에서 개발한 virtual cell(<http://www.nrcam.uchc.edu>)은 주로 세포 내에서 일어나는 Ca<sup>++</sup>의 활동을 중점적으로 분석하고자 하는 시뮬레이션 시스템이다[10]. Alliance for Cellular Signaling (AFCS, <http://cellularsignaling.org>) 그룹은 세포의 신호전이 체계에서 시간과 공간에 따른 입출력의 상관관계를 이해하고 궁극적으로 이론적인 모델을 만들기 위해 노력하고 있다. 연 10,000,000 달러의 연구비를 10년간 투자하는 방대한 연구사업이다. 미국 에너지성 (Department of Energy)에서는 세포가 어떻게 활동하는지를 이해하기 위하여 연 15,000,000 달러의 연구비를 10년간 투자하는 야심에 찬 연구사업인 Microbial Cell Project (<http://microbialcellproject.org>)를 진행하고 있는데, 이 사업의 일환으로 미생물 세포 모델에 관한 연구가 이루어지고 있다. 미국 Physiome Sciences 사 (<http://www.physiome.com>)는 신약개발을 촉진하기 위하여 이용할 수 있는 생물학적 모델을 만들고 있다. MCell (<http://www.mcell.psc.edu>)은 세포의 microphysiology, 특히 신경세포와 근육세포의 시냅스 부위에 대한 Monte Carlo simulator이다. 미국의 The Genetic Circuits Research Group (<http://gcrp.ucsd.edu>)은 *E. coli*, *H. pylori*, *Haemophilus influenzae*, 효모, 적혈구 세포에 대한 가상 생명체를 만들고 있다.

### 3) 가상세포의 활용

앞으로 E-Cell과 같은 가상세포가 완성되면 다양한 용도로 사용될 수 있을 것이다 (Table 2). 우선 최소생물체의 실제 시험관 실험을 설계하는 용도로 사용할 있으며, 또한 유전공학적 작업을 컴퓨터 상에서 수행할 수 있다. 예를 들면, 새로운 약품이 세포에 미치는 영향을 분석하는 임상실험을 하기 전에 미리 가상세포에 대한 시뮬레이션을 통해 기초적인 독성 실험을 할 수도 있을 것이고, 특정 세포에만 영향을 미치는 약품을 설계하는데도 가상세포 시뮬레이션 (e-drug discovery)을 이용할 수 있을 것이다[11]. 학술적으로는 세포의 기능과 같은 생물복잡계의 네트워크 특성을 분석하는데 이용할 수 있다. 이외에 가상세포 시스템의 활용 범위를 Table 2에 나타내었다[12]. 아직까지는 완전한 가상 세포에 도달하지 못하기 때문에 꾸준히 실제 세포 내의 네트워크의 특성을 반영할 수 있도록 가상 세포가 보완되어야 할 것이다.

Table 2. 가상세포의 활용

1) Demonstrating a design property of a network
2) Developing an understanding of endogenous control
3) Developing a strategy for control or design
4) Proving necessity and/or sufficiency
5) Explaining the contradictory or exotic behavior of complex networks

그러나 현존하는 가장 간단한 세균 세포의 경우에도 동력학적 세포 네트워크를 완전히 밝혀낸다는 것은 지금으로선 너무나도 힘든 일이다. 따라서 이미 밝혀진 간단한 생명체의 유전체 서열 정보를 이용하여, 실존 세포보다 훨씬 간단한 인공세포를 만들고, 이것에 대한 동력학적 세포 네트워크를 연구하는 것이 더 용이할 수도 있을 것이다. 전략적인 측면에서는 실험적으로 제조한 인공세포를 이용한 거시적인 생명과학 연구와 가상모의실험이 가능한 가상세포를 구축하기 위한 생명정보학 연구가 상호 보완적으로 수행되어야 할 필요성이 있다. 이렇게 구축된 가상세포를 이용

하면 DNA, 단백질, 대사물질과 같은 세포의 구성요소가 네트워크로서 생물복잡계의 거시적 현상에 어떻게 작용하며, 이러한 현상이 생명 현상의 유지에 어떤 관련이 있는지, 생명 현상의 궁극적인 메커니즘에 대한 해답을 찾을 수 있을 것으로 기대된다.

### 4. 결론

위에서 언급한 바와 같이 인공세포기술과 가상세포기술은 상호보완적인 관계를 유지하며 발달해 나갈 것이다. 가상세포를 이용한 모의실험을 토대로 새로운 인공세포를 제조하게 될 것이며, 반대로 인공세포를 이용한 실험 자료는 완벽한 가상세포를 구축하는데 활용될 것이기 때문이다. 이러한 기술은 생명체 및 진화에 대한 새로운 시각을 열어 줄 것이다. 생물체의 진화적 유연관계는 현재 생물체에 공통적으로 존재하는 유전자의 염기서열이나 단백질의 아미노산 서열의 상동성을 분석함으로써 추정되고 있다. 그러나 이 방법은 한 유전자의 일부 서열로 전체 생물체의 특징을 결정해 버린다는 문제점을 안고 있다. 그래서 여러 생명체의 유전체 서열들이 속속 밝혀지고 있는 최근에는 유전체의 전체 서열 및 구조로부터 진화적 관계를 분석하고 있다. 그러나 이러한 시도도 생명체의 중요한 요소인 네트워크 특성을 고려하지 않는다는 단점이 있다. 이러한 단점은 앞으로 인공세포, 가상세포에 관한 복합적인 연구를 통하여 네트워크 특성을 밝혀냄으로써 극복될 수 있을 것이다. 또한 실존하지 않는 공통조상 세포를 설계하고, 인공적으로 합성하여, 실험실적 진화를 시도해 봄으로써 생명의 본질과 생명체의 기원 및 진화과정에 대한 직접적인 해답을 구할 수도 있을 것으로 기대된다[13].

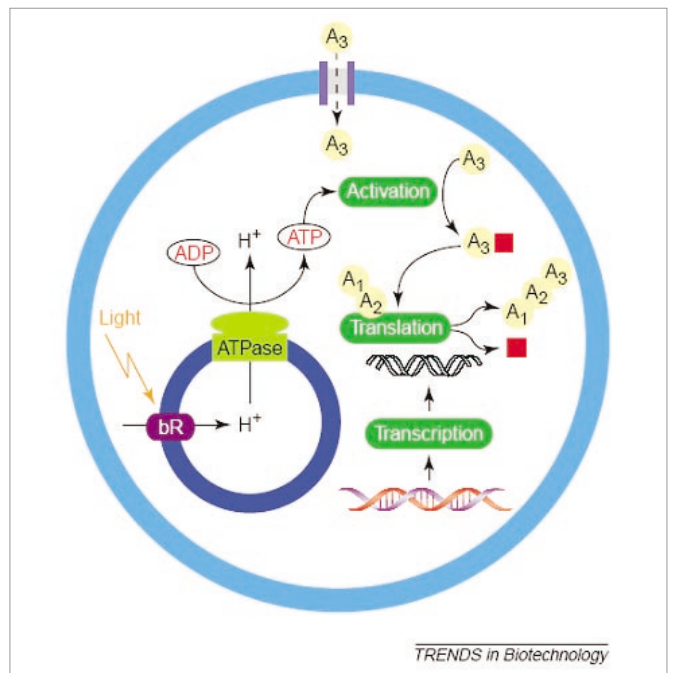


Fig. 2. A hypothetical cell-like structure

만약 인공세포기술이 자동화가 되면 앞으로는 간단한 컴퓨터 조작을 통해 원하는 기능을 갖춘 다양한 생명체를 만들어 낼 수 있게 되는 가공할 만한 결과가 될 것이다. 생명공학 산업적인 측면에서 보면 인공세포는 불필요한 에너지 소모를 최소화하고 모든 세포역량을 목표물질의 생산에 활용하는 최적화된 세포반응기로 개발이 가능하여, 매우 안전하고, 생산

성이 높은 산업용 균주로 활용될 것이며, 암 세포 등을 탐지·공격해 소멸시키는 유기체, 환경 폐기물을 먹어치우는 특수 세균, 환자의 몸 요소 요소에 의사가 처방한 약물과 영양분을 정확히 운반해주는 박테리아, 매우 안전하고, 효력이 높은 백신, 빛으로 에너지를 생산하는 인공세포(Fig. 2) 등으로 활용됨으로써 생명공학의 패러다임이 변화될 것으로 예측된다. Ventor 박사팀은 수소 연료를 생산하는 야심찬 인공세포 프로젝트를 수행하고 있다.

이처럼 생명과학 및 생명공학의 통합적 연구에서 두 개의 축을 이룰 인공세포 및 가상세포 기술은 생명과학의 모든 축적된 정보를 활용해야 하는 지식 기반 원천기술이며, 생명과학뿐만 아니라 컴퓨터과학, 수학, 통계학, 물리학, 화학, 기계공학, 나노공학 등과 협력해야 하는 학제간 연구가 필요한 기술이다. 이들 분야의 전문 인력이 공동 참여할 수 있는 길을 열어주고 적극 참여를 유도해 나가야 할 것이다.

### 참고문헌

[1] Kanehisa, M., Post-Genome Informatics, Oxford University Press (1999).

[2] Evans, G. A., PCT Application WO99/14318 (1999).

[3] Fraser *et al.*, *Science* **270**, 397 (1995).

[4] Hutchison III *et al.*, *Science* **286**, 2165 (1999).

[5] Winzeler *et al.*, *Science* **285**, 901 (1999).

[6] Cello *et al.*, *Science* **297**, 1016 (2002).

[7] Pohorill A. and D. Deamer, *Trends Biotechnol.* **20**, 123 (2002).

[8] Steinberg-Yfrach *et al.*, *Nature* **392**, 479 (1998).

[9] Tomita *et al.*, *Bioinformatics* **15**, 72 (1999).

[10] Schaff, J. and L. M. Loew, *Pacific Symposium on Biocomputing*, **4**, 228 (1999).

[11] Musante *et al.*, *DTT*, **7**, 192 (2002).

[12] Arkin, A. P. *Curr Opin Biotechnol.* **12**, 638 (2001).

[13] Szostak *et al.*, *Nature* 409, **387** (2001).



**김영창 (youngkim@chungbuk.ac.kr)**

(소속: 충북대학교 자연과학대학 생명과학부)

1983.3	- 현재	충북대학교 자연과학대학 생명과학부 교수
1989.7	- 1990.7	미국 Yale 대학교 방문교수
1991.3	- 1993.2	충북대학교 유전공학연구소 소장
1994.10	- 1995.2	충북대학교 자연과학대학 교학과장
1994.12	- 1995.2	미국 Nebraska 대학교 방문연구원
1995.10	- 1997.2	충북대학교 자연과학대학 생명과학부 학부장
2003.3	- 현재	충북대학교 바이오연구소 소장