세포 내 생체회로의 “설계” 원리

DOI: 10.3938/PhiT.25.050

조정효·김철민

“Design” Principles of Intracellular Biological Circuits

Junghyo JO and Cheol-Min GHIM

Intra- and inter-cellular information processing constitutes a defining characteristic of living systems. The “design” principles underlying the biological networks of cellular metabolism, genetic regulation, and cell-to-cell communication have become a major thrust of contemporary biology research, which aims to rationalize the efficiency and the robustness of biological networks in the light of form-function duality. Engineering efforts are underway to raise the precision and the accuracy of biochemical information processing to a level on a par with its silicon-based counterparts. Both of these efforts are closely linked to information theory and to the fundamental problems of equilibrium and nonequilibrium statistical mechanics. Here, we review the characteristics of biological circuits across different scales of time and space and in close comparison with man-made information processing systems.

들어가는 글

항상성, 조직화, 적응, 재생산과 유전 등은 생명체를 생명체가 아닌 것으로부터 구분 짓는 중요한 특성들이다. 하지만 생명체도 궁극에는 물질로 이루어져 있을진대, 어떻게 이 특별한 성질들이 생겨난 것일까? 물질의 영역에서 보편타당한 물리과

저자약력

조정효 박사는 서울대학교 이학박사(2007)로서 미국 국립보건원(NIH)의 연구원을 거쳐 2012년부터 아시아태평양이론물리센터의 그룹리더로 재직 중이다.(jojunghyo@apctp.org)

김철민 박사는 서울대학교 이학박사(2003)로서 미국 에너지부 로렌스리버모어국립연구소(LLNL)의 연구원을 거쳐 2009년부터 울산과학기술원(UNIST) 교수로 재직 중이다.(cmghim@unist.ac.kr)

학의 지식체계와 생명현상 사이의 개념적 간극은 때로 인문학적 상상력과 과학이 만나는 장이 되기도 하고 다른 한편으로는 생기론(生氣論)과 같은 유사과학의 자양분이 되기도 한다. 본고는 물질세계에 대한 환원적 지식과 생명현상을 잇는 인식의 징검다리로서 세포 수준에서 일어나는 정보의 처리와 그 물질적 토대가 되는 생체회로의 작동방식에 대해 살펴보고자 한다. 아울러 최근 대사공학이나 합성생물학 분야를 중심으로 생체회로의 공학적 설계원리를 확립하려는 노력에 대해 일별하게 될 것이다.

Tinkering: 설계의 부재

생물학의 “수소원자모형”이라 불릴 만한 대장균(*Escherichia coli*)의 세포막 안쪽을 들여다보자(그림 1). 약간의 점성을 띤 반투명한 “분자국물” 속에는 유기고분자로 이루어진 소기관들이 들어 있고 이들은 다양한 전하분포를 띤 채 비유전율이 80인 매질 속에 잠겨 있다. 또 세포질 속에는 수천 개의 핵산, 수만 개의 리보솜, 또 수백만 개의 단백질 분자가 떠다니고 있고 수천만의 무기이온들이 이들 사이를 누빈다.^[1] 펨토리터(10^{-15} L) 남짓의 복적이는 이 공간은 자가촉매반응의 화학반응기로서 크고 작은 분자의 레고 블록들이 열적요동에 의해 하릴없이 부유하면서 연신 쌓고 부수기를 반복한다.

하지만 이 정교한 생명기계(세포)는 열적·화학적 평형상태에 수렴하는 법 없이 바깥환경의 변화에 능동적으로 적응하며 DNA의 유전정보를 단백질로 전사·번역하고 환경만 잘 맞으면 매 20분마다 두 개의 딸세포로 분열한다. 마치 프로그래밍된 전자장치처럼 어떤 정교한 설계의 원리가 있어야 할 것 같지만 사실 생체회로는 진화라고 불리는 오랜 시간에 걸친 땀질처방(tinkering)의 산물이다. 설계의 부재야말로 생체회로의 영변재 설계원리이다.

REFERENCES

- [1] R. Phillips, J. Kondev, J. Theriot and H. Garcia, *Physical Biology of the Cell* (Garland Science, 2012).

Fig. 1. Molecular census in a cell of Escherichia coli. Image borrowed from Ref [1], courtesy of Ron Phillips.

Table 1. Comparison between integrated circuits (IC) and genetic circuits.

	집적회로	유전자회로
노드당 연결선의 수	1-2	1-10
스위칭 속도	$\sim 10^{-9}$ 초	~분(박테리아)
논리연산의 동기화	○	X
단위연산의 깊이	얕다	깊다
집적도	높다	낮다
혼선(crosstalk) 제어	○	X
되먹임(feedback)	제한적	편재함
복잡성의 원천	집적의 정도	단위노드의 연결도/논리

집적회로(IC) vs. 유전자회로

집적회로를 구성하는 노드는 기능적으로 단순하여 문턱전압이나 전압이득 같은 몇몇 물리적 맺음변수들만으로 노드를 기술하는 것이 가능하다. 노드들은 한두 개의 입력신호를 받아 단순한 연산을 거쳐 그 결과를 다른 노드의 입력으로 넘겨준다. 전류/전압을 통해 노드의 상태를 구현하므로 많은 노드들이 동기화된 빠른 연산을 통해 복잡한 논리연산을 구현할 수 있고 각 노드들은 주위환경과는 잘 절연되어 있어 혼선(crosstalk) 제어가 가능하다. 이 글을 쓰는 2016년 현재 개인용 컴퓨터에 널리 쓰이는 마이크로프로세서는 10억 개 이상의 트랜지스터가 집적되어 수 GHz 정도의 스위칭 속도를 낸다.

이에 반하여 분자의 확산과 결합-해리에 기반한 세포 내의 정보처리는 여러 측면에서 집적회로와 대비되는 특성을 갖는다(표 1). 이를테면 전사 단계에서의 유전자 발현 조절은 전사조

절인자(transcription factor)와 DNA의 특정 염기서열 사이의 결합-해리 평형점의 이동으로 구현되는데, 특정 외부자극이나 세포의 내재적인 생체리듬에 맞추어 유전자를 켜고 끄으로써 생리학적 변화를 유도하기까지는 전사와 번역이 동시에 일어나는 원핵생물이라 해도 분 단위의 시간이 걸린다. 일련의 화학 반응 이벤트는 절연된 회로를 통해 전달되지 않고 열린 공간에서 반응-확산에 따라 주위로 전파되므로 집적회로(lumped circuit) 근사의 적용에 한계가 있다. 게다가 기능적으로 하나의 단위를 이루는 시스템이 구현하고 있는 논리가 복잡하다는 점은 전자회로와 같이 깊은 수준의 집적회로 구현을 어렵게 만든다. 아울러 집적회로의 경우 되먹임의 적용이 대단히 제한적일 수밖에 없는 반면 생체회로는 유전자 발현, 효소의 활성 조절 등 여러 단계에서 되먹임이 편재되어 있다는 것도 두 회로 간에 근본적인 차이를 준다.

생체회로의 특성

세포 수준에서 정보를 처리하고 제어하는 과정은 세포 내의 신호 전달(signal transduction), 유전자 발현의 조절, 대사 반응 등 다양한 층위에서 구현된다. 아래에서는 이와 같은 다층위의 정보처리를 관통하는 생체회로의 몇 가지 보편적 특성에 대해 정리해 본다.

확률적인 사건에 의존한다. 분자들의 열운동에 수반되는 열적 요동과는 별개로 질량작용(mass action)에 기반한 생체회로의 단속은 확률적 속성을 지닐 수밖에 없고 이는 화학반응의 시점이 마구잡이(random)라는 사실과 반응의 주체가 분자라는

이산적 개체라는 사실에 기인한다. 이 효과는 반응물의 분자 수가 적을수록 더욱 분명히 드러난다. 이 확률적 요동(stochastic fluctuation)은 결국 동일한 유전정보를 갖는 세포들이 동일한 환경에 놓이더라도 세포 수준의 표현형이 달라질 수 있는 토대를 제공하고 또 한편으로 제어 불가능성 문제를 불러일으킨다. 집적회로의 선풍이 분자 크기 정도까지 가늘어지면서 맞닥뜨리게 되는 양자역학적 수송의 문제를 세포는 어떤 식으로든 해소 혹은 이용해왔을 개연성이 크다고 하겠다.

정보의 관점에서 DNA의 유전정보는 네 가지 알파벳(아데닌, 티민, 구아닌, 시토신)의 일차원 배열이 만들어내는 사진법(quarternary) 문자열이다. 세포분열에 앞서 이 순열은 복제란 과정을 거쳐 복사본을 만들게 되는데 DNA의 복제란 것도 본질적으로 분자들의 열운동을 바탕으로 하는 인식(molecular recognition)의 과정이라 예러가 불가피하게 된다.^[2] 이는 잡음(noise)이 있는 환경에서의 정보전달과 관련된 코딩이론의 문제이다.

다음으로 세포가 설계도인 DNA를 읽어서 특정 단백질을 만드는 과정을 생각해 보자. 먼저 복잡하게 얽혀있는 염색체에서 원하는 단백질을 코딩하고 있는 유전자를 찾아야 한다. 이 역할을 하는 것이 바로 전사인자이다. 일반적으로 전사인자는 3차원 확산뿐 아니라 DNA 상의 1차원 마구걸기를 통해 특정 유전자의 조절부위에 결합하게 된다.^[3] 이때, 결합친화도가 너무 큰 전사인자는 스캔하는 속도가 너무 느리게 되고, 반대로 너무 약한 전사인자는 스캔하는 속도는 빠르지만 정작 해당 유전자를 찾기도 지나칠 위험이 있다.^[4] 유전자의 발현은 스위치 역할을 하는 전사인자의 결합에 의존한다. 이 과정은 확률적인 사건이 되고, 그 결과로 발현되는 해당 단백질의 양은 그때때, 또는 이 세포 저 세포에서 다를 수 있다. 이는 우리 몸을 구성하는 어느 세포도 본질적으로 동일한 단백질 구성을 가질 수 없음을 뜻한다.^[5,6] 이런 이유로 세포 내 신호전달에서 잡음과 동일한 유전정보를 지닌 세포들 간의 표현형에 나타나는 이질성(heterogeneity)은 불가피해 보인다.

세포가 외부의 상황을 인지하는 과정 또한 불완전하다. 세포는 세포막에 위치한 수용체(receptor)를 통해서 외부 세계를 인지하게 된다. 그리고 수용체를 통해 전달된 신호는 세포 내에서 다시 한 번 여러 단계의 신호전달과정을 거치게 되는데 이 과정에서 정보의 소실이나 왜곡은 불가피해진다. 즉 외부 상황 추론의 정확도에 열역학적 한계가 존재하게 된다.^[7]

그리고 생체계가 외부의 상황을 인지하고 응답하는 과정에서 열의 생성은 불가피하고, 안정적으로 외부의 상황에 적응하기 위해서는 에너지를 소비할 수밖에 없다.^[8] 평형계 혹은 평형에 가까운 비평형 정상상태에서는 일반적으로 민감하게 응답하는 계일수록 큰 요동을 수반하는데(선형응답), 비평형계에서는 자

유에너지를 쓰면 예민한 응답과 최소한의 요동을 가능하게 할 수 있다.^[9]

이상의 내적인 불확실성과 더불어서 생체계는 외적인 불확실성의 문제에도 노출되어 있다. 가령 면역세포는 일생 동안 어떤 침입자를 만나게 될지, 신경세포는 어떤 문제를 학습하게 될지 미리 알지 못한다. 그럼에도 불구하고 생체회로는 새로운 환경에 적응해서 작동할 수 있어야 하고 실제 그렇게 작동하는 것처럼 보인다.

스스로 짜여져 있다. 놀랍게도 이처럼 다양한 불확실성에 놓여 있는 생체회로는 전체 동작을 조율하는 사령관이 없다. 개별 구성요소들은 회로를 작동하기 위해 맞춤형으로 설계된 것이 아니지만 전체 회로는 어떤 목적의식적인 동작을 수행하는 것처럼 보인다. 일차원의 설계도면인 DNA로부터 작업자들과 부품들을 일단 만들기만 하면 이들은 스스로 생체회로를 구성하고 동작한다. 더 놀라운 것은 이 작업자들이 설계도면의 부품생산을 제어하기도 하고 필요한 경우 설계도면을 수정하기도 한다. 최근에 이르러 주목받고 있는 후성유전학(epigenetics) 분야의 연구성과는 대를 이어 유전되는 것이 비단 사진법으로 쓰여진 염기서열만이 아님을 잘 보여준다.^[10] 이와 같은 자기조직화의 이면에는 세포 내 모든 생화학적 과정에 널리 퍼져 있는 되먹임(feedback)이 있다. 세포의 항상성(homeostasis)은 물론 발생 및 분화 과정에서 되먹임의 역할은 시스템생물학에서 활발히 연구되고 있는 주제이지만 일반적으로 복잡한 회로에서 되먹임 혹은 루프의 존재는 상당히 어려운 문제이고 열려 있는 연구주제이다.

견고하다. 전자회로의 경우 전선 한 가닥만 끊어져도 동작하지 못하는 경우가 많지만 생체회로에서는 부분적인 파손이 전체회로의 동작에 큰 영향을 주지 않는 경우가 대부분이다. 이 견고성(robustness)은 상당부분 생체회로의 가외성(redundancy)에 기인한다.^[11] 즉 생체회로에서는 한 가지 작업을 수행할 수

REFERENCES

- [2] P. Sartori and S. Pigolotti, Phys. Rev. X **5**, 041039 (2015).
- [3] G-W. Li *et al.*, Nat. Phys. **5**, 294 (2009).
- [4] Y. Savir, J. Kagan and T. Tilust, J. Stat. Phys. **162**, 1383 (2016).
- [5] I. Lestas, G. Vinnicombe and J. Paulsson, Nature **467**, 174 (2010).
- [6] A. Raj and A. van Oudenaarden, Cell **135**, 216 (2008).
- [7] A. H. Lang, C. K. Fisher, T. Mora and P. Mehta, Phys. Rev. Lett. **113**, 148103 (2014).
- [8] G. Lan, P. Sartori, S. Neumann, V. Sourjik and Y. Tu, Nat. Phys. **8**, 422 (2012).
- [9] P. Sartori and Y. Tu, Phys. Rev. Lett. **115**, 118102 (2015).
- [10] A. Bird, Nature **447**, 396 (2007).
- [11] A. Wagner, *Robustness and evolvability in living systems* (Princeton University Press, 2007).

있는 다양한 소자(device)가 있고, 또 한 가지 소자는 여러 작업에 관여하고 있다.

Biomimicry: 생체회로에 기반한 공학적 설계원리

전술한 생체회로의 특성, 즉 확률성, 자기조직화, 견고성-가외성을 생체모방과 같은 공학적 설계원리로 원용하기 위해서는 아래와 같은 몇 가지 전략을 고려해 볼 수 있다.

무작위성(randomness)을 적극적으로 활용한다. 세포 내 생체회로의 확률적 속성에 기인한 세포들의 이질성은 진화(evolution)라는 자연의 최적화 알고리즘의 원동력이 되기도 한다. 미국 미시간 대학의 렌스키(Richard Lenski) 연구실에서는 1988년 이래로 지금까지 대장균의 분화를 관찰하는 진화실험을 진행 중이다. 대장균은 최적 환경에서 대략 20분에 한 번 분화를 하는데, 이 실험실에서는 2016년 현재 50,000세대 정도에 해당하는 대장균 자손들의 모든 유전정보들을 보유하고 있다. 이 자료를 바탕으로 무작위적인 돌연변이(mutation)를 통해 확보된 다양성이 진화의 원동력임이 확인된 바 있다.^[12] 확률적인 분자의 운동은 잡음의 원천이 되고 제어의 관점에서는 성가신 것이지만, 이는 에너지 소스가 되기도 한다. 표적 분자의 분산(diffusion)을 통한 이동은 사실 주변 분자들의 무작위적 운동으로 가능한 것이다. 그리고 적당한 세기의 잡음이 신호의 검출에 오히려 도움이 되는 확률공명(stochastic resonance) 현상이 잘 알려진 바 있다.^[13]

집단행동(collectivity)을 따른다. 확률적인 사건들의 조합으로 구성된 생체계가 매우 정교한 구조를 형성하고 정확한 기능을 수행하고 있는 것은 놀라운 일이다. 생체계는 개별 요소들의 불확실성을 극복하는 방식으로 집단의 결정을 따르는 방식을 택했다.^[14] 세균들의 정족수 검출시스템(quorum sensing)이 예러를 줄이는 대표적인 의사결정 방법이다. 이 전략은 면역세포들이 병원균을 인지하는 과정에도 관여할 수 있음이 알려졌다.^[15]

진동(oscillation)한다. 생체계가 불확실성을 줄이는 또 다른 전략으로 주기적인 진동을 만들어서 “시간”을 도입하는 것이다. 주기적인 사건은 생체회로에 예측 가능성을 열어주고, 복잡한 신호전달의 조율을 가능하게 해준다. 우리 뇌 시상하부에는 시계세포들이 있는데, 이들은 자발적으로 유전자 발현의 진동을 통해 하루라는 주기를 정확하게 만들어 내고 있다. 이런 일주기 진동 외에도 생체회로에서는 다양한 진동현상이 발견되고 있다.^[16]

단위체(motif)를 조립한다. 복잡한 생체회로도 잘 살펴보면 몇 가지 기본적인 회로들을 구성되어 있음이 발견되었다.^[17] 단위회로를 구성하는 요소 자체는 다를 수 있지만 이들의 상호작용의 패턴 또는 회로의 기하학적 구조는 동일하다. 특히 외부 자극에 응답하고 적응(adaptation)과정에 필요한 되먹임 단위회로도 발견된 바 있다.^[18]

고비성(criticality)을 이용한다. 생체계에서는 사·공간의 척도가 없는 무늬(pattern)가 자주 관찰된다. 특히 공간의 척도가 없음을 보여주는 프랙탈 무늬는 잘 알려져 있다. 그리고 망막에 위치한 신경세포들의 발화 무늬에서도 고비성이 관찰된 바가 있다.^[19] 자주 관찰되는 무늬의 개수는 적지만, 가끔 관찰되는 무늬의 개수는 많다. 이런 고비성은 생체계가 지니고 있는 고유의 성질로 해석이 되었다.^[20] 그리고 최근에는 주어진 데이터에서 가장 많은 정보를 읽어낼 수 있는 방법으로 고비성이 재해석되기도 하였다.^[21] 고비성을 지닌 계의 경우 특별한 사·공간의 척도를 가지고 있지 않아서 풍부한 동역학을 만들어 낼 수 있는 특별함을 가진 계 된다. 일반적으로 어떤 계가 고비성을 가지려면 아주 예민한 조율이 필요하다. 생체계의 경우 어떻게 예민한 조율 없이 고비성을 가지게 되는지는 중요한 질문이고, 이와 관련해서 스스로 짜여지는 고비성(self-organized criticality)이라는 개념이 소개되기도 하였다.^[22]

“회로이론”의 한계와 돌파구: lac 오페론

세포와 같은 복잡계를 합리적(rational)으로 설계된 집적회로에 대응해 보려는 시도는 시스템생물학 혹은 네트워크생물학

REFERENCES

- [12] O. Tenaillon *et al.*, Nature **536**, 165 (2016).
- [13] L. Gammaitoni, P. Hänggi, P. Jung and F. Marchesoni, Rev. Mod. Phys. **70**, 223 (1998).
- [14] S. J. Altschuler, S. B. Angenent, Y. Wang and L. F. Wu, Nature **454**, 886 (2008).
- [15] T. C. Butler, M. Kardar and A. K. Chakraborty, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **110**, 11833 (2013).
- [16] A. Goldberger, *Biochemical oscillations and cellular rhythms* (Cambridge University Press, 1997).
- [17] R. Milo *et al.*, Science **298**, 824 (2002).
- [18] W. Ma, A. Trusina, H. El-Samad, W. A. Lim and C. Tang, Cell **138**, 760 (2009).
- [19] E. Schneidman, M. J. Berry, R. Segev and W. Bialek, Nature **440**, 1007 (2006).
- [20] G. Tkačik *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **112**, 11508 (2015).
- [21] A. Haimovici and M. Marsili, J. Stat. Mech. P10013 (2015).
- [22] P. Bak, C. Tang and K. Wiesenfeld, Phys. Rev. Lett. **59**, 381 (1987).

Fig. 2. Exemplary genetic circuits that show how the same network topology leads to different binary logic gates.^[27] The inducers aTc and IPTG allosterically inhibit the transcription factors TetR and LacI, respectively. For consistency, the green and blue histogram should switch in the bottom circuit, which is not the actual result of experiments.

연구의 흐름과도 맥이 닿아 있다. 얽히고설킨 세포 내 네트워크의 연결망 그림을 그릴 수만 있게 된다면, 컴퓨터의 중앙처리장치 같은 고도의 집적회로에서 이미 구현된 것처럼 시스템 수준에서 세포의 생명현상을 이해하고 활용하는 것 또한 시간 문제일지도 모른다. 이런 시도는 사실 환원적인 물리학의 관점에서 자연스러운 것이고 그 자체로 의미 있는 일이지만 그 한계에 대해 인식하는 것 또한 이런 시도의 효용 못지않게 중요하다.

네트워크 재구성의 문제. 분자 수준의 조절메커니즘 중에서 가장 널리 알려진 lac 오페론의 발현 조절을 예로 들어보자. 오페론이 “켜”지기 위해서는 두 가지 필요조건이 충족되어야 한다. 즉, 사용할 수 있는 포도당이 바닥나서 세포 내 cAMP 농도가 높아지고 이로 인하여 전사조절인자인 CRP가 활성화되어야 한다. 아울러 유도물질인 젓당이 세포 내에 들어와 억제 전사인자인 LacI에 결합함으로써 이 억제인자가 DNA의 프로모터부위에 달라붙지 못하도록 구조를 바꾸어 놓아야 한다. 이 당류인 젓당을 세포 내에 들이기 위해서는 투과효소가 충분히 발현되어야 하는데, 이 투과효소 자체가 오페론의 일부분인 lacY 유전자의 발현물이므로 양의 되먹임(positive feedback)을 구성하게 된다. 바로 이 양의 되먹임회로와 젓당의 농도에 비선형적으로 의존하는 프로모터의 활성 덕분에 lac 오페론의 발현은 켜짐(ON)과 꺼짐(OFF) 상태에서 공히 안정될 수 있는 동역학적인 쌍안정성(bistability)을 갖는다. 즉 개별 세포 수준에서 lac 오페론의 발현은 높거나 낮은 쌍봉분포(bimodal distribution)를 보이고, 변화하는 환경에서는 이력현상(hysteresis)을 나타낸다(그림 2). 그런데 오페론의 ON/OFF 스위칭은 전

사변역 과정에 수반되는 분자들의 확률적 요동(stochastic fluctuation)에 취약하므로 세포집단 수준의 유전자발현 실험은 점진적인 증가/감소를 보이고 개별 세포가 나타내는 쌍안정성은 묻혀버리고 만다. 즉 유전자나 단백질 수준의 네트워크를 밝히기 위해서는 세포 내 젓산 농도를 쟀 수 있어야 하고 단일세포 수준의 정밀한 분자생물학 실험이 이루어져야 함을 뜻한다.

최근 분자영상이나 분광학 기술의 발달은 분명 이런 방향으로 진보를 이끌고 있다. 그럼에도 불구하고 각 유전자 산물의 기능에 대한 정보는 아직도 갈길이 멀어 보인다. 1965년 자끄 모노와 프랑수아즈 자콥이 lac 오페론 발견의 공로로 노벨상을 수상한 지 반세기가 넘었고 대장균 유전체의 염기서열이 모두 밝혀진 1997년 이후로도 20년 가까이 흘렀지만 LacA의 기능은 아직도 분명치 않다. 가장 빈번히 쓰이는 모델생명체인 대장균조차 2016년 11월 현재 기능해석(annotation)이 완료된 유전자는 전체의 반절에 미치지 못하고 있는 실정이다.

연결망 정보의 불안전성. 최근 유전정보를 읽는 기술뿐 아니라 쓰는(합성하는) 기술이 발전하면서 합목적으로 설계된 유전체를 갖는 인공균주를 수립하고 이를 공학적으로 응용하는 합성생물학(synthetic biology) 연구가 활발히 진행되고 있다. 유전자 토글스위치^[23]나 진동자^[24]는 이런 시도의 초창기 연구들이다. 아울러 다양한 생물학적 네트워크의 토폴로지와 우연 이상으로 반복적으로 나타나는 국소적 패턴, 즉 네트워크 모티프를 기능적 맥락에서 이해하고 이를 공학적인 시스템에 응용하려는 생체모방 시도도 꾸준히 이어지고 있다.^[25,26] 비교적 적은 수의 잘 정의된 노드와 링크를 갖는 유전자회로에 대한 실험^[27]을 통해 볼 수 있는 것은 똑같은 토폴로지를 갖는 유전자 회로들이 다른 논리회로를 구현할 수 있음을 보여준다. 즉 생체논리회로의 동작특성은 토폴로지만으로 결정될 수 없고 우리가 보지 못한 혹은 통제할 수 없는 숨은 생화학적 세부사항에 의해 결정될 수 있다.^[28]

최근 정보검색로봇을 사용하여 문헌에 산재되어 있는 유전자 간 혹은 단백질 간의 상호작용을 추출하고 이를 바탕으로 세포 내 네트워크를 재구성하려는 시도가 생명정보학이나 기계학

REFERENCES

- [23] T. S. Gardner, C. R. Cantor and J. J. Collins, *Nature* **403**, 339 (2000).
- [24] M. B. Elowitz and S. Leibler, *Nature* **403**, 335 (2000).
- [25] U. Alon, *Nat. Rev. Genetics* **8**, 450 (2007).
- [26] M. Gibson and J. Bruck, *J. Phys. Chem. A* **104**, 1876 (2000).
- [27] C. C. Guet *et al.*, *Science* **296**, 1466 (2002).
- [28] P. Kim and B. Tidor, *Genome Res.* **13**, 2391 (2003).

습 등의 분야에서 활발히 진행되고 있다. 하지만 생화학적 세부사항에 대한 고려 없이 정성적인 활성화/억제 정보에 기반하여 재구성한 회로도는 회로의 실제 기능을 오도할 가능성이 있음을 유의해야 할 것이다.

맺는 글

세포 수준에서 일어나는 생체의 정보처리 과정은 회로소자의 확률적요동(stochastic fluctuation)과 피드백의 존재를 고도의 공학적 설계의 산물인 집적회로의 유비(analogy)로써 이해하려는 시도는 두 회로 간의 근본적 차이점에도 불구하고 생명현상에 대한 직관적인 이해를 제공할 수 있다. 또한 시간과 비용에 구애됨 없이 시행된 진화라는 오랜 자연의 실험의 산물로서 얻어진 생체회로의 속성은 공학적 설계에도 응용될 수 있다. 한편 분자들의 열적 요동에 지배받는 세포 내의 생화학회로는 원천적으로 확률론적 접근을 필요로 한다. 기존의 운동학 방정식(kinetic equation) 기반의 비평형통계역학과 베이저안 통계, 정보이론, 기계학습 같은 인접분야와의 협업연구가 점점 더 중요한 역할을 하게 될 것이다.

일찍이 1970년대에 프리고진과 같은 화학자는 평형으로부터 멀리 떨어져 있는 불안정한 비평형계에서 미시적 요동으로 인

하여 거시적인 안정한 구조가 나타날 수 있음을 보였다. 또한 생체세포야말로 끊임없이 자유 에너지를 써서 동작하고 있는, 소위 무산구조(dissipative structure)를 갖는 비평형계의 극적인 예로 이해하였다.^[29] 최근 확률열역학(stochastic thermodynamics)의 비약적인 발전^[30]에 힘입어 비가역 과정인 세포의 분열과정에서 필연적으로 생성되는 열의 양,^[31] 그리고 외부 환경에 적응하는 과정에서 출입하는 일의 양이 보고되었다.^[32] 아울러 세포 외부의 화학적 상황 변화에 적응해서 세포의 운동을 제어하는 주화성(chemotaxis)의 견고함이 정보열역학적으로 해석되기도 하였다.^[33] 생체회로에 대한 이와 같은 물리화학적 해석과 학제적 연구가 머지않은 장래에 현존하는 계산과학의 수학적 구조의 진보에도 결정적인 역할을 하리라 기대하는 이가 비단 저자들만은 아닐 것이다.

REFERENCES

- [29] P. Glansdorff and I. Prigogine, Thermodynamic theory of structure, stability and fluctuations (Wiley, 1971).
- [30] J. D. Noh, Physics and High Technology **25**(7/8), 42 (2016).
- [31] J. L. England, J. Chem. Phys. **139**, 121923 (2013).
- [32] N. Perunov, R. A. Marsland and J. L. England, Phys. Rev. X **6**, 021036 (2016).
- [33] S. Ito and T. Sagawa, Nat. Comm. **6**, 7498 (2015).