한국의 이론생물물리에 대하여

DOI: 10.3938/PhiT.29.013

전 재 형

An Essay about Theoretical Biological Physics in Korea

Jae-Hyung JEON

The field of theoretical biological physics in Korea is introduced for the general readership. A short history, current status, and perspective of the field are presented.

들어가는 말

2019년 가을 한국물리학회 정기총회에서 많은 분들의 헌신과 배려 덕분에 생물물리분과가 독립분과로 승인되었다. 이로써 한국의 생물물리 분야는 양적 및 질적 성장을 할 수 있는 계기를 마련하게 되었다. 특히 이론생물물리 분야의 관점에서 보자면 물리학회 안에서 연구결과를 발표하고 관련 연구자들과 교류를 할 수 있는 장(場)이 생물물리학 분과와 통계물리학 분과 두 군데로 확장되었음을 의미한다. 이런 고무적인 시기를 맞아 한국의 이론생물물리 분야를 독자들에게 소개해보고자 한다.

먼저 생물물리(Biological Physics)가 어떤 학문인지 정의의 해보도록 하자. 개인적으로 필자는 생물물리를 다음과 같이 정의한다. “생물물리: 기존의 전통적인 생물학과 물리 사이를 연결하는 학문으로 분자 수준의 미시적 스케일에서부터 거시적 스케일에 이르기까지 다양한 척도에서 일어나는 생명 현상과 패턴을 물리 이론과 수학으로 규명하는 학문.” 사실 생물물리가 학제간연구분야(interdisciplinary science)이기도 하여 물리

학이 아닌 다른 전공분야에서는 Physical Biology로 이해되기도 하는데, 물리학자가 지향하는 생물물리는 보통 생명 현상을 물리학 이론으로 이해하거나 더 나아가 그것으로부터 새로운 물리를 개척하는 학문일 것이다. 일례로 헤르만 폰 헬름홀츠(Hermann von Helmholtz, 1821~1894)는 의학, 생명, 물리에 공헌한 다재 다능한 과학자였는데 그의 위대한 발견인 에너지 보존 법칙에 대한 아이디어는 생명 에너지 기원 학설인 생기론(vitalism)을 부정하는 생명 연구를 하면서 가지게 됐다고 한다. 현재 이론생물물리는 연물질물리(soft matter physics), 평형 및 비평형통계 이론들, 더 나아가 다양한 계산과학적 방법론을 가지고 생체유사 시스템의 기초연구를 하거나 실제 생명현상의 물리적 특성을 규명하는 학문이다.

한국이론생물물리의 시작

이제 이론생물물리의 태동에 대하여 이야기를 해보자. 1992년에 다양한 분야 연구자들에 의해 한국생물물리학회(현 한국생물물리학회)가 만들어졌고 아마 이 시기 즈음부터 국내에 생물물리란 학문이 알려지기 시작한 듯하다. 그러나 그 곳에서의 생물물리는 Physical Biology에 가깝고 이 글에서 의미하는 Biological Physics 분야는 이 무렵 물리학자들에 의해 시작되었다고 할 수 있다. 이러한 관점에서 아마도 한국의 생물물리를 시작한 선구자 물리학자는 성우경(포스텍/은퇴) 교수라고 보아야 할 것이다. 흥미로운 점이 한국의 생물물리(Biological Physics)는 사실상 통계물리 이론 분야의 학자들에 의해 시작되고 성장했다는 점이다. 초창기인 90년대 이론생물물리의 대상은 연물질의 그것과 상이하였고 순수기초연구가 대부분이었다. 성우경 교수가 당시 연구한 주제를 살펴보면 펩타이드 체인과 같은 폴리머의 물성과 동역학, 폴리머의 에너지 장벽 통과 문제, 세포막(membrane)에서의 세공(pore) 형성 동역학, 폴리머의 세포막 부착 문제 등이 있다.

성우경 교수 그룹은 이 과정에서 폴리머가 막세포를 통과하는 문제인 polymer translocation 문제를 창안하고 통계역학적 연구를 수행하여 세계 최초로 그것의 동역학적 성질과 메커니즘을 규명하였다.^[1] 이 문제를 간단하게 소개하자면 그림 1(왼쪽)에서 보듯 cis 공간에 갇혀있던 폴리머가 열적 요동에

저자약력

전재형 교수는 2007년 포스텍 물리학과에서 통계이론 및 이론생물물리학으로 이학박사 학위를 취득하였고, 2008년부터 독일 뮌헨공대와 핀란드 탐페레공대에서 박사후 연구원, 2014년에 고등과학원 연구조교수를 거쳐, 2016년부터 포스텍 물리학과에 재직 중이다. 통계이론과 계산과학적 방법론을 기반으로 미시세계에서의 생명현상을 연구하고 있다. 주요 연구 분야는 세포 안에서의 비평형 동역학, 바이오-폴리머 이론, 세포막, 액티브 시스템이다. (jeonjh@postech.ac.kr)

Fig. 1. (Left) A cartoon showing the polymer translocation. A polymer initially placed in cis-side moves in trans-side through a narrow pore between the two spaces by means of thermal fluctuation. Figure excerpted from the review paper by Palyulin *et al.* [Soft Matter **10**, 9016, 2014]. (Middle) AFM image showing the conformation of pU19 plasmid DNAs. The native plasmid DNAs are in an unwound state. For the removal of this state, they spontaneously form negative supercoiling and/or allow DNA bubble (local base-pair opening). An unpublished figure from [2]. (Right) A cartoon illustrating the three-dimensional folding of a protein from the primary amino acid sequence. Figure from Wikipedia.

의해 작은 구멍을 통과하여 *trans* 공간으로 빠져나가는 현상을 이해하는 문제이다. 이 폴리머가 N 개의 모노머(monomer)로 이루어졌다고 가정해보자. 열역학 제2법칙 관점으로 언뜻 생각하면 이 폴리머는 파티션 구멍을 *cis*와 *trans* 공간에 각각 $N/2$ 모노머씩 걸치고 있을 때가 엔트로피 최대 상태가 되어 자발적으로는 *trans* 공간으로 폴리머가 전부 통과하지 못할 것 같다. 그러나 폴리머의 엔트로피를 실제로 계산해보면 예상과는 달리 폴리머가 반대 공간으로 반($N/2$)을 통과했을 때가 엔트로피 최소값이 되고 폴리머가 전부 통과하거나 전혀 통과하지 않은 상태가 엔트로피 최대값이 된다. 따라서 폴리머에게는 두 개의 엔트로피 최대 상태가 존재하고 열적 요동에 의해 두 상태 간의 전이(transition)가 가능하며 이는 폴리머가 *trans* 공간으로 모두 통과할 수 있다는 의미이다! 폴리머 통과 길이를 reaction coordinate로 보면 이 문제는 브라운 입자의 에너지 장벽 문제로 치환되며 따라서 폴리머 통과 동역학은 브라운 입자의 그것을 따를 것이다.^[1] 이 기념비적인 연구는 Phys. Rev. Lett.에 게재된 후 전 세계적으로 큰 반향을 일으켰고 DNA sequencing과 같은 바이오 엔지니어 분야에도 큰 공헌을 하였다. 이처럼 초창기 연구들은 미시적 세계의 생명 현상을 이해하는 기초연구를 수행하였고, 세계적 수준의 연구결과를 꾸준히 발표함에 따라 생물물리가 국내에 뿌리내릴 수 있게 된 계기를 마련하였다.

2000년대의 이론생물물리

2000년대로 넘어오면서 단분자 실험기법이 전 세계적으로 생물물리 연구에 중요한 도구가 되었고 이에 맞추어 DNA와 같은 단분자 생물물리 시대가 도래하였다. 이 시기 즈음부터 단분자 생물물리학의 실험 연구자들이 국내 우수 대학에 교수(홍성철(서울대), 홍석철(고려대), 이종봉(포스텍), 윤태영(카이스트/서울대) 등)로 채용되어 실험 생물물리의 선구자 역할을 하고 있다. 실험연구팀과의 교류 및 단분자 생물물리의 성장에 맞추어

국내 이론생물물리의 연구주제도 다양해지고 보다 생물 문제에 특화되기 시작했다. 또한 인력면에서도 성장을 하였는데 국내에서 생물물리/연물질 이론을 전공하는 박사급 인력과 해외에서 관련 분야를 전공하고 국내에 교수급 연구자로 돌아오는 인력이 늘어났다. 이 시기에 국내에서 진행된 이론 연구로는 세포벽과 DNA에서의 전하요동문제[성우경(포스텍)], 이중나선 DNA의 염기쌍 열림 현상/슈퍼코일링(supercoiling) 및 DNA 탄성문제[성우경(포스텍), 이남경(세종대)], RNA 헤어핀 문제[현창봉(중앙대/고등과학원)], 생체 폴리머의 물성과 동역학[이남경(세종대)] 등이 있다. 이런 연구들은 통계물리에 기반한 해석학적 연구이거나 복잡한 생체 시스템을 기술하는 간단한 중시계(mesoscale) 모델을 바탕으로 한 시뮬레이션 연구들이다. 예를 들어 그림 1(중간)은 세포 안 이중 나선 DNA가 가지는 슈퍼코일링(supercoiling)과 염기쌍 열림(DNA bubble) 현상을 AFM 실험을 통해 정량적으로 측정하고 이를 폴리머 탄성 이론, 통계이론, 토폴로지 이론을 이용하여 연구한 사례를 보여준다. 이러한 연구에서 국내 과학자들은 DNA topology가 DNA 형상(슈퍼코일링)과 구조 변환(염기쌍 열림)에 중요한 역할을 하고 있음을 규명하였다.^[2] 이 시기에는 또한 계산과학적 방법론을 사용하여 단백질 폴딩을 연구하는 이론 그룹[장익수(부산대/DGIST), 이주영(고등과학원)]이 계산생물물리의 초석을 다지기도 하였다. 단백질 폴딩 문제는 그림 1(오른쪽)에서 보는 것처럼 주어진 아미노산 시퀀스를 갖는 펩타이드 체인이 어떻게 빠른 시간 안에 그것의 가장 안정적인 3차원 단백질 폴딩 구조를 찾아가는지를 이해하는 문제와 이 3차원 폴딩 구조를 계산과학적으로 예측하는 문제이다. 두 번째 문제에 대하여 이주영 교수팀은 새로운 계산 알고리즘을 개발하여 단백질 구조 예측 학술대회(Critical

REFERENCES

- [1] W. Sung and P. J. Park, Phys. Rev. Lett. **77**, 783 (1996).
- [2] J.-H. Jeon, J. Adamcik, G. Dietler and R. Metzler, Phys. Rev. Lett. **105**, 208101 (2010); A. Son, A.-Y. Kwon, A. Johnner, S.-C. Hong and N.-K. Lee, EPL **105**, 48002 (2014).

Fig. 2. All-atom molecular dynamics simulation study on a random walk of PCNA trimer (*i.e.*, DNA protein) along a DNA duplex.^[3] A PCNA is shown in red, blue, and yellow cartoon representations. DNA is shown in gray molecular representations. Water box is shown in a semi-transparent surface representation, containing 100-mM NaCl (ions not shown for clarity). Figure from Prof. Jejoong Yoo (SKKU).

Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction)에서 고해상도 예측 분야 1위를 차지하는 성과를 수차례 달성하였다. 이 시기에는 이런 새로운 방향의 연구와 함께 세포벽, 폴리머같은 연물질 기초연구도 활발히 진행되어 왔다[박정만(가톨릭대), 박병준(충주대/한국고통대), 이남경(세종대), 이공주복(이화여대)].

2010년 이후부터 현재

단분자 생물물리가 국내에 뿌리를 내린 지 십 년 정도가 지난 2010년 이후부터는 이론생물물리가 세분화되고 폭도 넓어지고 있다. 또한 Biological Physics와 Physical Biology의 경계가 모호해지고, 생물과 연관된 이론연구를 하는 젊은 과학자들이 꾸준히 등장하고 있다. 방법론 관점에서 보자면 분자동역학 시뮬레이션 방법론을 사용하는 연구활동이 점차 늘어나기 시작하였다. 예를 들어 핵공(nuclear pore)의 선별적 물질 수송[김용운(카이스트)], DNA 구부림 및 DNA와 DNA 단백질 간의 상호작용[유제중(IBS/성균관대)], 박테리아 혹은 인간 염색체 안에서의 염색체 구조[정영균(KISTI), 현창봉(고등과학원)], 세포벽 동역학 및 인간 염색체에서의 확산[전재형(포스텍)], 단백질 형상 변화 동역학[이상욱(부경대)] 같은 문제들이 중시계(coarse-grained)와 분자 레벨의 모델로 연구되고 있다. 그림 2는 링 모양의 DNA 단백질(PCNA trimer)이 DNA를 따라 확산 이동하는 모습을 보여주고 있다. 유제중 교수팀은 이를 분자동역학 시뮬레이션으로 모델링하였다.^[3] 그림 3은 중시계 모델 수치연구를 기반으로 염색체 구조에 대한 물리적 메커니즘을 규명한 두 연구 사례를 보여준다. 정영균 박사팀은 박테리아

Fig. 3. Molecular dynamics simulations on the structure of chromosomes inside a cell based on coarse-grained DNA models. (Top) Bacterial chromosome (purple beads) forms a condensate structure in the presence of proteins (red) at a high concentration. Figure from Dr. Youngkyun Jung (KISTI).^[4] (Bottom) A structure of human chromosome simulated based on a co-polymer DNA model. Right panel shows an ensemble-averaged distance map mimicking the corresponding Hi-C map. For further information, refer to [5]. Figure from Prof. Changbong Hyeon (KIAS).

세포 내 염색체(DNA)가 고분자 붐빔 환경 안에서 엔트로피 효과에 의해 고분자 단백질과 상분리(phase separation)되어 뉴클로이드 형태로 응축됨을 밝혀냈다[그림 3(위)]. 인간 염색체의 경우 세포핵과 같은 속박된 공간 안에서 적절한 상호에너지 및 비균질성이 주어지면 비평형상태의 잘 섞이지 않는 글로불 구조가 나타나고 이것이 실제 인간염색체의 특징을 갖는다는 것을 발견하였다[그림 3(아래), 현창봉 교수팀].

기존의 연물질 방법론을 벗어나 통계물리의 복잡계 네트워크, 비선형동역학, 동기화 이론 관점에서 생체 시스템을 연구하는 이론 그룹들도 등장하기 시작하였다. 예를 들어 이자찬섬 내의 세포 간 상호작용[조정호(APCTP/서울대), 최무영(서울대)], 세포의 대사과정 및 다양한 생명관련 네트워크[김관준(APCTP/홍콩침례대), 이덕선(인하대), 고광일(고려대), 김철민(유니스트)], 인간 염색체 Hi-C와 TAD 구조[이상훈(경남과학기술대), 현창봉

REFERENCES

- [3] S. You, H. Lee, K. Kim and J. Yoo, bioRxiv 2020.02.23. 961573; doi:http://doi.org/10.1101/2020.02.23.961573.
- [4] J. Kim, C. Jeon, H. Jeong, Y. Jung and B.-Y. Ha, Soft Matter **11**, 1877 (2015).
- [5] G. Shi, L. Liu, C. Hyeon and D. Thirumalai, Nat. Comm. **9**, 3161 (2018).

Fig. 4. Transport dynamics of mRNA-protein complex (mRNP) particles along a dendrite in a neuron cell.^[6] (Left) A live-cell image showing a mouse neuron cell. A yellow box depicts one of the dendrites that was analyzed for study. Small black dots spread along the dendrites are β -actin mRNP particles which were transported by the motor proteins. Image provided by Prof. Hye Yoon Park (SNU). (Right, Top) Sample trajectories of mRNP particles. They were simulated based on the theory of Levy walks. (Right, Bottom) The mean squared displacement for the observed mRNP particles (dots). Solid lines are the expected theoretical predictions at several measurement (aging) times. For further information, refer to [6].

(고등과학원)], 청각 유모세포 동역학[안강현(충남대)], 진화 동역학[박수찬(가톨릭대)], 박정만(가톨릭대)] 등을 국내에서 연구하기 시작했다. 이뿐만 아니라 연물질 이론을 전공한 신진 이론 연구자들도 국내에 유입되면서 폴리머 이론[김재업(유니스트)], 이온 및 물(water)의 통계물리적 특성[조용석(APCTP/경상대)] 등을 연구하는 중이며 현재 이론생물물리와 크로스-오버를 하고 있다. 가장 최근에는 머신러닝 방법론을 활용한 연구가 청각세포[안강현(충남대)] 연구에 적극 활용되고 있고, 이외에도 이를 단일자추적 및 비정상확산 동역학[송태근, 전재형(포스텍)], 폴리머 물성[박병준(한국교통대)]을 연구하는 데 적용하는 시도가 있다. 2010년 이후의 이론생물물리의 동향을 고찰해보면 위에서 언급한 흐름 이외에도 주목할 만한 특징들이 있다. 이론과 실험 그룹과의 협동 연구가 더욱 활발해지면서 실험과 이론생물물리의 공통주제가 많아졌다. 예를 들어 그림 4에서는 뉴런 세포 안에서 수상돌기(dendrite)를 따라 수송되고 있는 메신저RNA복합체(mRNP)의 액티브 확산(active transport) 동역학을 공동연구한 사례를 보여준다[박혜윤(서울대)-전재형(포스텍) 교수팀]. 세포 안 mRNP 입자의 운동이 확률과정이론의 레비 걸음(Levy walk) 모델을 따르며 글라스(glass)와 같은 에이징(aging) 과정을 겪는다는 것을 규명하였다. 생명현상에 대한 이론 연구를 바탕으로 생물물리에서 비평형통계물리를 연구하는 사례도 증가하고 있다. 특히 액티브 매터(active matter)

분야에서 생물물리와 통계물리의 크로스-오버 연구가 집중되고 있는데[김용운(카이스트), 현창봉(고등과학원), 전재형(포스텍)], 이는 앞서 언급한 헬름홀츠처럼 생명연구의 경험이 새로운 물리를 발견 및 개발시키는 역할을 하는 것으로 보인다.

전망 및 나가는 말

지금까지 국내의 이론생물물리의 태동, 지나온 발자취, 현황에 대해 간략히 살펴보았다. 마지막으로 앞으로의 전망과 이 분야의 성장을 위해 요구되는 것들에 대해 언급하면서 글을 마무리하고자 한다. 앞으로의 이론생물물리의 연구는 기존의 연물질 물리를 기반으로 하는 기초연구(fundamental research)에서 실제 데이터를 다루는 정량적인 연구, 실험그룹과의 협동 연구로 실제 생물 문제를 해결하는 데 도움을 주는 이론 연구로 비중이 옮겨갈 것으로 예상된다. 이 과정에서 새로운 이론과 분석방법을 적용할 수 있는 분야가 새로 생기거나 기존의 특정 분야가 비약적으로 성장할 가능성이 크다. 예를 들어 머신러닝(machine learning) 방법론을 활용한 이론 연구가 생물물리의 여러 분야로 스며들어 향후 십 년 안에 머신러닝에 특화된 생물물리 그룹이 전 세계에 생겨날 것으로 예상된다. 이권무 교수(우스터 폴리텍 공대)는 머신러닝 분석법을 생명현상 연구에 적용한 선구자로 현재 미국에서 주목받고 있으며 현재 머신러닝의 활용에 대한 관심은 폴리머 물리, 염색체 구조 생물물리, 초고해상도 추적 실험 등 여러 분야에서 높아지고 있다. 국내에도 머지않아 생물물리와 머신러닝을 융합하여 연구하는 신진 이론연구자들이 등장할 것으로 예상되며, 이들이 자리를 잡고 새 분야를 개척할 수 있기를 희망한다. 현재 국내 이론생물물리 분야는 분자 단위 수준에서 거대수치계산을 수행하는 계산생물물리(computational biophysics) 그룹들의 성장이 필요하다. 이러한 방식의 연구는 컴퓨터 시뮬레이션을 이용한 가상환경에서의 실험방법인 *In silico* 생물물리 실험 연구로 볼 수 있는데 단분자실험연구와 순수이론연구의 사이를 연결하여 국내 생물물리 연구 분야의 스펙트럼을 두텁게 해줄 것으로 기대한다. 요약하자면 2010년 이후 이론생물물리는 기술한 바와 같이 다양성을 확보하면서 성장하고 있다. 하지만 아직 실험물리연구자와의 수적 비율로 볼 때 여전히 연구자 풀(pool)의 양적 성장이 요구된다. 생물물리 분과가 생긴 지 대략 십 년이 흐른 2030년 즈음에는 국내 이론생물물리 분야도 더욱 활발해지고 발전하여 국내 생물물리 및 관련 순수응용물리 분야의 성장에도 이바지하기를 기대해본다.

REFERENCES

- [6] M. S. Song, H. C. Moon, J.-H. Jeon and H. Y. Park, Nat. Comm. 9, 344 (2018).