www.suhf.org

Beyond the Sky

2021. 1st issue

SUHF

Suh Kyungbae Foundation

SUHF Symposium 2021

2021년 8월 28일(토) 13:30~18:00 / 13:30~18:00, 28 Aug. 2021

아모레퍼시픽 세계본사 2층 아모레홀 / Amore Hall 2F AMOREPACIFIC Building

서경배과학재단 _ 서울특별시 용산구 한강대로 100

Suh Kyungbae Foundation _ 100, Hangang-daero, Yongsan-gu, Seoul, Korea

2021. 1st issue

Beyond the Sky

SUHF Symposium 2021

2021년 8월 28일(토) 13:30~18:00 / 13:30~18:00, 28 Aug. 2021

아모레퍼시픽 세계본사 2층 아모레홀 / Amore Hall 2F AMOREPACIFIC Building

Suh Kyungbae Foundation

www.suhf.org

표지 _ Amorepacific Headquarter

Copyright 2021. 윤현길 all rights reserved.

SUHF Symposium 2021 Program

》Part I 10:00~11:20

2021 SUHF Fellows Ceremony

》Part II 13:30~18:00

SUHF Symposium 2021

Session 1

- Plenary Lecture _ 김빛내리 교수 *V. Narry Kim (Seoul National University)*
- Theme I _ 김진홍 교수 *Jin-Hong Kim (2018 SUHF Fellow)*
  근골격계 퇴행성 재생치료 기전 규명 _ *The origin of generation signal from damaged connective tissue that specifies endogenous stem cell differentiation*
- Theme II _ 박현우 교수 *Hyun Woo Park (2018 SUHF Fellow)*
  세포탈부착성 재프로그래밍 연구 _ *The Biology of Adherent-Suspension Transition*

Session 2

- Theme III _ 정인경 교수 *Inkyung Jung (2018 SUHF Fellow)*
  염색질 3차구조의 유전자 조절 원리 규명 _ *Unraveling a principle of 3D chromatin dynamics in gene regulation*
- Theme IV _ 주영석 교수 *Young Seok Ju (2018 SUHF Fellow)*
  암세포에서 복잡 유전체 구조변이의 발생 기전 및 기능적 영향 _ *Origins and functional consequences of complex genomic rearrangements in cancer cells*
- Theme V _ 우재성 교수 *Jae-Sung Woo (2018 SUHF Fellow)*
  간극연접채널 구조와 메커니즘 연구 _ *Molecular structures and mechanisms of Cx43 and Cx36 gap junction channels*

Contents

Welcome Message 04
Greetings 08
Research Inside 12
Current Issues 26
SUHF News 40
SUHF Column 44
SUHF Story 51
Editor's Address 54

서경배 이사장
Chairman, Suh Kyungbae

여러분, 안녕하십니까-

우리 재단의 가족이자 주인공이신 신진과학자 여러분 모두 반갑습니다. 그리고 올해 새롭게 합류하신 신규 선정자 여러분을 진심으로 환영합니다.
지난 해에 이어 두 번째로 개최되는 이번 심포지엄은 재단과 인연을 맺은 지 4년이 되신 과학자 여러분의 연구 경과를 공유하며 앞으로의 연구 방향성을 함께 고민하고 격려하는 자리입니다. 올해의 선정자 여러분과 축하의 인사를 나눌 수 있는 기회도 마련되었습니다.
이번 행사를 위해 귀한 시간을 내어 주신 내·외빈 여러분과 기초과학 발전에 애정을 가지고 응원해 주시는 모든 분들께 깊은 감사의 인사를 드립니다.

존경하는 신진과학자 여러분, 그리고 내외 귀빈 여러분-

우리 재단은 '눈에 보이는 하늘 밖에 또 다른 무궁무진한 하늘이 있다'는 '천외유천(天外有天)'의 믿음을 바탕으로 생명과학 분야의 혁신적인 발견을 지원하기 위해 설립되었습니다.
장기화되고 있는 코로나19 팬데믹 사태는 전 인류를 고통스럽게 했지만, 생명의 존엄성과 기초과학의 가치를 그 어느 때보다 절감하는 계기가 되기도 했습니다. 우리 재단이 걷고자 하는 길에 대한 확신과 함께, 책임감이 가슴 깊이 다가옵니다.
복잡하게 변화하는 시대적 상황에서 단독 연구는 점점 어려운 일이 되어갑니다. 그렇기에 1 더하기 1이 단순히 2가 되는 것이 아니라, 5가 되고 10이 되고 20이 되는, Fellowship이 무엇보다 중요합니다.
올해는 재단 설립 이후 5년차 연구자가 모두 채워진 첫 해입니다. 지금까지 함께해왔고 앞으로 함께할 모든 분들은 세상에서 가장 아름답고, 가장 멋진 여행을 함께하는 자랑스러운 연구 공동체가 될 것입니다.
우리가 이루고자 하는 세상은 모든 생명을 소중히 하는 '이타적인 생각'에서 비롯됩니다. 열린 마음으로 서로의 연구를 돕고 응원하며 인류의 '더 나은 미래'를 앞당기는 독창적인 연구를 이어가 주시기를 부탁 드립니다.

Hello, everyone.

It is my pleasure to welcome all the valued scientists who form the heart of our foundation. I would also like to extend an especially hearty welcome to this year's additions to the SUHF family.
This symposium is being held for the second time after last year, and we are here to share the findings of the scientists who joined our foundation four years ago, who have been collaborating on all our future research. We will also meet and celebrate this year's winners later in our program.
My deepest appreciation goes to our distinguished guests for joining us despite their busy schedules, and everyone who passionately supports the development of basic science.

Distinguished guests and pioneering scientists,

Our foundation was established with a clear mission: support revolutionary discoveries in the field of life sciences. Our belief is that we should seek to see the sky beyond the sky, to find a space of unlimited potential that exists just beyond our vision.
We are all struggling with this prolonged pandemic, but it has given us a chance to realize and appreciate the sanctity of life and the true value of basic science. This reaffirms the path we are on and, at the same time, our responsibility, too.
Our world is changing fast, and society is growing ever more complex. In this modern context, it has become ever more challenging to perform fundamental research on one's own. We believe that to create an environment where one plus one is not two, but five, 10 and even 20, fellowship is of vital importance.

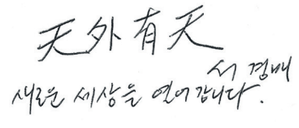
우리 재단은 여러분의 연구 여정 가장 가까이에서 어려움도 기쁨도 함께 나누는 든든한 지원군이 되겠습니다. 특히 어떤 순간에도 '할 수 있다'는 믿음으로, 자유롭고 도전적인 연구 환경을 제공해 모두의 가능성을 최대로 이끌어내는데 매진하겠습니다.

자랑스러운 과학자 여러분, 그리고 귀빈 여러분-

지난 5년간 우리의 꿈에 공감해주시고 응원해 주시는 많은 분들이 있었습니다. 먼저, 바쁘신 와중에도 흔쾌히 올해 심포지엄의 기조연설을 맡아주신 서울대학교 김빛내리 교수님께 감사의 인사를 드립니다. 훌륭한 신진연구자의 발굴을 위해 노력하고 계시는 심사위원단 여러분과 연구자들의 든든한 지원군 역할을 하시는 각 연구실의 구성원 여러분, 재단의 운영을 맡아 주시는 모든 임직원께도 깊이 감사 드립니다.

인류의 위대한 미래를 향해 고군분투하는 길에 여러분 모두가 든든한 조력자로 끝까지 동행해 주실 것을 믿습니다. 그리고 그 길의 끝에서 우리 모두의 노력과 열정이 깃든 영광스러운 결실을 함께 축하하는 날이 오기를 기원합니다.

감사합니다.



For the first time since the establishment of our foundation, we have researchers who have reached the fifth year of their projects. Those who have been with us, and who will be with us in the future, already constitute a proud research community of like-minded souls who are travelling together on a most beautiful journey.
The world we are committed to building begins with a "selfless idea" of cherishing every life. I would like to ask you to be open-minded, to support each other, and to continue the innovative and pioneering research that will open a brighter future for all of us.
SUHF will be a strong and close supporter on your research journey, sharing your burdens and doubling your joy when you succeed.
With a can-do spirit, we will continuously strive to help you unleash all your potential by offering a space for your research that is free and inspirational.

Proud scientists and distinguished guests,

For the past five years since the creation of the foundation, many people have seen our vision and supported us. First, I would like to thank Professor V. Narry Kim of Seoul National University for giving the keynote speech today.
My sincere gratitude also goes to the panel of judges who have worked hard to discover innovative minds, and to the members of each lab who are strong supporters of our researchers, and of course our SUHF staff who tirelessly manage our foundation each day.

I firmly believe that each one of you will accompany us and help as we push our way through this challenging journey towards a greater future for all of humanity. At the end of this adventure, I hope we can celebrate the glorious fruition of our hard work and passion together.

Thank you.

이현숙 이사 *Hyunsook Lee*
서울대학교 생명과학부 교수
서울대학교 연구처장

Dept. of Biological Sciences, Seoul National University
Dean for Research Affairs, Seoul National University

서경배과학재단 심포지엄을 축하하며: Fellow 여러분께

I never planned my research; it planned me.

분자 생물학의 아버지 막스 페루츠가 한 말입니다. 지난 과학의 여정 동안 저는 막스의 말이 참으로 옳다는 생각을 자주 했습니다. 목표로 하던 결과보다는 질문을 쫓아가는 과정에서 새로운 질문을 다시 만나고 그것에 답을 하려 노력한 것이 연구자로서의 저의 길이었다는 것이 너무나 명백했기 때문입니다. 이 여정에 동참하게 되신 여러분을 환영하며, SUHF fellow가 되신 것을 축하합니다. SUHF는 여러분을 선택했습니다. 여러분은 앞으로 대한민국을 넘어 세계 생명과학계가 주목할 과학자로 성장할 것입니다.

위대한 과학자의 조건은 무엇일까요? 어렸을 때 위인전에서 본 과학자들은 평범하지 않았습니다. 눈빛도 날카롭고 꿈도 남달랐습니다. 그래서 저는 과학자가 되고 싶다는 꿈을 꾸면서도 제게 자격이 있는지 자신이 없던 날들이 많았습니다.
뉴턴, 아인슈타인, 마리 퀴리, 프랜시스 크릭… 그런데 케임브리지의 MRC 분자생물학 연구실에서 박사 학위를 하면서 어린 시절 읽었던 위인전이 틀렸었다는 것을 알게 되었습니다. 이곳은 노벨상의 산실이라고 불립니다. 막스 페루츠, 프랜시스 크릭, 시드니 브레너, 프래드 생어, 리처드 헨더슨, 벤카트라만 라마크리슈난 등 기라성 같은 분들이 일했었고 지금도 있는 곳입니다. 단일 연구소에서 36명의 노벨상 수상자를 배출했습니다. 이곳을 거쳐간 노벨상 수상자는 더 많습니다. 매 층마다 노벨상 수상자가 있고, 그들과 복도에서 매번 마주칩니다. 매일 점심시간과 티타임에 MRC 구내 식당에서 전설의 노벨상 수상자와 함께 줄을 섭니다. 뭐든 이야기해야 하는 티타임에는 최근의 연구에 대해 '모두 까기'를 같이 하고. 놀랍게도 제가 아는 것을 노벨상의 전설들이 잘 몰랐고, 잘 틀릴 뿐 아니라 모두가 겪는 아픔을 가지고 있었습니다.
그래서 알게 되었습니다. '노벨상 수상자도 별거 아니네. 나랑 비슷하네.' 그럼에도 그들은 한 가지 면에서는 특별했습니다. 궁금한 것을 참지 못합니다. 증거를 기반으로 확실하게 알고 넘어가려고 합니다. 세상을 뒤바꿀 발견은 날 때부터 특별한 천재에게만 주어지는 것이 아니라 질문하기를 멈추지 않는 사람에게 주어진다는 것을 깨닫게 되었습니다. '거인의 어깨 위에 서서(아이작 뉴턴) 질문을 멈추지 않는

To all SUHF Fellows

I never planned my research; it planned me. -Max Perutz-

I borrowed this quote from Max Perutz, the father of molecular biology. There have been many occasions when I have noted that Max was indeed right. My journey in science is like a road that starts with a question, then meets a new question. I follow the first, then meet another, and another. It's been an unpredictable journey. So, let me start by welcoming you all on this amazing journey, and by offering a heartfelt congratulations to all our SUHF fellows! SUHF chose you, and I have every certainty that each one of you will be a leader in your own right and offer a major contribution to the global bioscience community.

Now let me ask, what makes a great scientist? In the biographies I read as a kid, great scientists all had a special type of genius and were quite apart from ordinary people. Needless to say, I dreamt of being a great scientist but dared not to say it aloud for the fear that I was not sure if I was one of the special ones.
Isaac Newton, Albert Einstein, Marie Curie, Francis Crick- Think of all the great names. Then my fortune led me to the legendary MRC Lab of Molecular Biology (LMB) at Cambridge. LMB was home to more than 36 Nobel laureates—great names like Max Perutz, Francis Crick, Sydney Brenner, Fred Sanger, Richard Henderson, Venki Ramakrishnan… Nobel Laureates on every floor, and every day, I met them in the hallway and in the seminar room. In the famous LMB canteen, I queued where they queued for lunch. We discussed and critiqued everything published in Nature.

Intriguingly, I found that Nobel laureates weren't really geniuses: there were so many things they did not know that I knew. They were wrong many times, and just like everyone, they faced their own hardships in life. In LMB, I learned that the biographies were wrong and that these Nobel laureates were just like me. But there was one thing that was very special: they were stubborn about questions. When they became curious about something they also became tenacious about solving it, almost to the point of obsession. I also learned in LMB that world-beating science is less about special genius and more about the will to never stop asking questions. Realizing the power of 'asking continuously (A. Einstein) on the shoulders of giants (I. Newton),' I became confident that I (and you) have the capacity to discover, and that our

(알버트 아인슈타인) 힘'을 알게 된 것. 그래서 저도, 또 여러분도 세상을 뒤바꿀 연구를 할 수 있다는 자신감을 얻은 것. 이것이 제가 유명한 대학의 연구소에서 유학하여 얻은 유일하고도 가장 귀한 가르침이었습니다.

서경배과학재단 선정자 여러분, 서경배과학재단은 여러분을 과학의 위대한 전통에 따라 뽑았다고 자부합니다. '확신을 가지고 시작하면 회의로 끝나게 될 것이나, 의심으로 시작하고 인내한다면 확신을 얻게 될 것이다'라는 프랜시스 베이컨의 말처럼, 끊임없이 회의하고 질문하고, 끈질기게 실험하고 도전하시기를 멈추지 마십시오. 여러분 중 누군가의 기술은 세상을 이롭게 할 것이고, 누군가는 새로운 현상을 설명할 것입니다. 이 중 누군가는 운도 받쳐주어 노벨상을 받게 되실 것입니다. SUHF Fellow들이 만나는 이곳은 과학자들이 교류하고 토론하며 세상을 움직이는 21세기 생명과학의 살롱(salon), 과학자 클럽(Scientists' Club)이 될 것입니다. 여러분은 우리나라를 넘어 세계 과학의 역사를 만들어갈 주인공이 될 것입니다.

르네상스의 중심, 메디치가에 대해서는 많이 들어보셨을 것입니다. 서경배 이사장님은 잠재력이 있는 젊은 학자를 찾아 후원하기 시작한 코시모 데 메디치에 빗댈 수 있습니다. 그러나 이사장님 스스로가 대단한 견문과 식견을 가지고 계시니 로렌초 데 메디치에 비유하는 것이 더 옳을지도 모릅니다. 아무리 돈이 많아도 자신의 이름을 건 재단을 만들어 젊은 과학자들에게 걱정 없이 연구하라고 거액을 지원하는 일은 쉽지 않습니다. 여러분은 이 사실을 꼭 기억하시기 바랍니다. 바라건대, 하늘 너머의 하늘을 꿈꾸는 천외유천(天外有天)의 정신을 따라 남이 가지 않은 길을 개척하시기를 기원합니다. 인류가 당면한 위기를 적극적으로 해결하려고 노력하며 지식의 진보에 앞장 서는 여러분이 되어 서경배 이사장님과 함께 영원히 발전할 과학 르네상스를 이 땅에 이룩하시기를 빕니다.

최근 저는 부진했습니다. "대박 논문"이 잠잠해진 지 몇 년입니다. 몇 년간 문제가 잘 풀리지 않았습니다. 힘들었습니다. 저에게 주어지는 공적인 책무를 외면하지 않았기에 그런 것 같기도 했습니다. 그러나 제 자존심은 그런 핑계를 대는 것을 거부했습니다. 그래서 멈추지 않았습니다. 과학자이니까요. 그랬더니 어둠 속에서 한 줄기 빛이 보이는 것 같았고 그 빛은 점점 더 밝아져 왔습니다.

우리 모두는 이 어려운 길을 가기로 작정한 사람들입니다. 매 순간이 영광이 될 수는 없습니다. 만일 앞으로도 여러분이 단 한 번도 좌절하지 않는다면 어쩌면 새롭지도 않고 따라가는 연구만 하는 것은 아닐지 자문해 보십시오. 반대로 힘든 가시밭길일지라도 멈추지 않는다면 여러분은 반드시 성공할 것입니다. SUHF는 여러분과 함께 그 길을 기꺼이 함께 갈 것입니다. 치열한 경쟁을 뚫고 서경배 과학재단의 일원이 되신 것을 다시 한 번 진심으로 축하 드립니다.

discoveries can change the world. This is the most precious lesson I learned from that great institute.

To my dear SUHF fellows, let me say this: we chose you by following the great traditions in science. As Francis Bacon puts it: 'If a man will begin with certainties, he shall end in doubts. But if he will be content to begin with doubts, he shall end in certainties.' Never give up asking. Some of you will invent new techniques that will enlighten our lives. Some of you will make discoveries that can explain Mother Nature's most precious principles. One of you might be lucky to get the Nobel prize (and I pray dearly that the day arrives soon). This place, where the SUHF fellows meet, will be the Salon of the 21st century, the Great Scientists' Club, the place where all new discoveries will be discussed. You will be the main player in the History of Science, beyond Korea.

And let me also say a word about our founder and benefactor, Chairman Suh Kyungbae. He is our Cosimo de Medici, the person who started the Renaissance. And for his talents and his love for the arts and sciences, Mr. Suh may also be compared to Lorenzo de Medici, who ruled during the heights of the Renaissance. It takes courage to make such a huge donation to fundamental science, and I would ask you to always keep this in your mind. Let's also have the courage to take the path that others will not, to solve problems that our society faces, and to pioneer a bold road forward for all of humanity. Let us see the sky beyond the sky. That is our message to you today, and my most fervent wish, along with Mr. Suh, is that together we establish a Renaissance of Science here in Korea that never dims.

Recently, I have gone through a difficult period. And many of you know that I was quiet for some years. The "big paper" was not coming and the question that I was absorbed in was going nowhere. Maybe it was because I was also absorbed in many public service roles. But my pride would not let me accept any excuses. It was hard, but I did not stop, because at the end of the day I was a scientist. Finally, I saw a ray of light, which grew brighter and brighter.

We all chose to take this difficult journey. I must warn you that not every moment will be glorious. You will surely meet despair along the way. If not, perhaps you should stop and ask yourself if you are on the right path. If so, perhaps you are just travelling on a road well-travelled by others before you. But if, on the contrary, you pave your path yourself, and do so with creativity and perseverance, no matter how hard, SUHF will be with you.

SUHF

Suh Kyungbae Foundation

Research Inside

김진홍 교수 *Jin-Hong Kim (Seoul Natioanl University)*

근골격계 퇴행성 재생치료 기전 규명
The origin of generation signal from damaged connective tissue that specifies endogenous stem cell differentiation

박현우 교수 *Hyun Woo Park (Yonsei University)*

세포탈부착성 재프로그래밍 연구
The Biology of Adherent-Suspension Transition

정인경 교수 *Inkyung Jung (KAIST)*

염색질 3차구조의 유전자 조절 원리 규명
Unraveling a principle of 3D chromatin dynamics in gene regulation

주영석 교수 *Young Seok Ju (KAIST)*

암세포에서 복잡 유전체 구조변이의 발생 기전 및 기능적 영향
Origins and functional consequences of complex genomic rearrangements in cancer cells

우재성 교수 *Jae-Sung Woo (Korea University)*

간극연접채널 구조와 메커니즘 연구
Molecular structures and mechanisms of Cx43 and Cx36 gap junction channels

Research inside _ 김진홍 교수 *Jin-Hong Kim (Seoul Natioanl University)*

"
세계 최초라 당당히 이야기 할 수 있는
발견을 해나가도록 하겠습니다
"

근골격계 퇴행성 재생치료 기전 규명

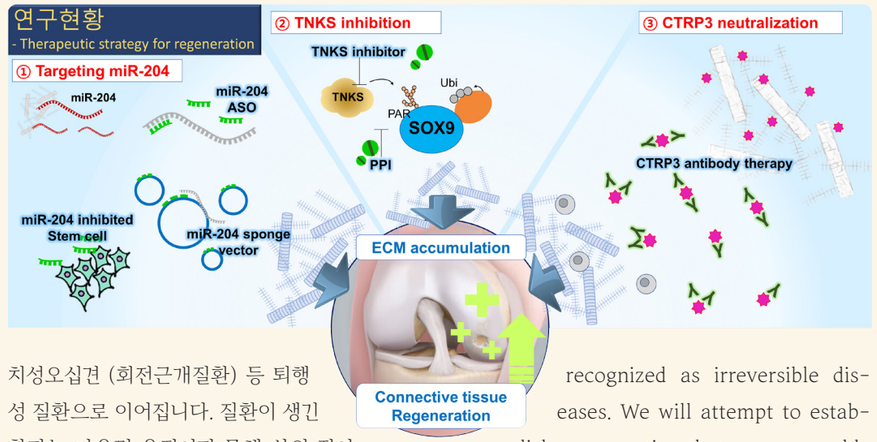
The origin of generation signal from damaged connective tissue that specifies endogenous stem cell differentiation

한번 손상된 결합조직은 재생될 수 없다는 것은 생명과학계의 오래된 통념이었습니다. 불변의 진리로만 여겨졌던 패러다임을 뒤집는 우리의 연구는 '눈에 보이는 하늘 밖에도 무궁무진한 하늘이 있다'는 천외유천 정신에 부합합니다. 재생 연구를 진행하며 천외유천의 정신을 학문 후속세대에게 알려주고, 그들이 더 넓은 관점으로 새로운 연구를 창조하도록 가르치고 있습니다. 오늘도 우리 연구실은 서경배과학재단과 함께 그 동안 아무도 밝혀내지 못했던 근골격계 조직의 재생을 가능하게 하고자 열심히 노력하고 있습니다.

오래 전부터 연골, 힘줄, 인대와 같은 근골격계 결합조직은 피부처럼 재생 능력이 높은 조직과 달리 한번 손상을 입으면 쉽게 재생이 되지 않는 조직이라고 여겨졌습니다. 어깨, 무릎, 발목 같은 관절에 있는 결합조직은 몸을 움직이는 데 많이 사용 되기 때문에 나이가 들면서 서서히 닳아 없어진다고들 합니다. 근골격계 조직의 손상은 퇴행성관절염, 난

Connective tissue, one of the four classes of tissues in mammals, provides structural and mechanical support throughout the body. However, musculoskeletal connective tissues such as cartilage, tendon, and ligament are continuously exposed to mechanical stresses, which ultimately leads to the onset of degenerative diseases in the musculoskeletal system. Despite much efforts to reconstruct degenerated connective tissues, it has been a difficult task as adult connective tissues exhibit only a marginal repair capacity. Our research team has developed a therapeutic strategy to stimulate the intrinsic regeneration capacity to treat degenerative diseases in connective tissues.

Our research aims to break the long-standing paradigm that degenerative joint diseases are



치성오십견 (회전근개질환) 등 퇴행성 질환으로 이어집니다. 질환이 생긴 환자는 마음껏 움직이지 못해 삶의 질이 낮아지고, 지속적인 통증에 고통받습니다. 고령인구에서 흔하게 발생하는 질환인데도 현재까지도 효과적인 치료방법이 없는 실정입니다.

이전에는 관절 질환들의 원인이 단순히 반복 사용으로 인한 조직의 마모로 알려져 있었으나, 관절 질환에도 생물학적 기전이 있습니다. 생명과학 연구를 기반으로 이러한 기전을 조절하여 치료하려는 시도가 많이 진행되고 있습니다. 연구를 하며 우리 몸에 숨겨진 재생신호체계가 존재하는 것을 확인했고, 여러 환자들을 분석한 결과 재생이 활발하게 일어나는 사례들이 존재함을 알 수 있었습니다. 저는 이를 토대로 결합조직은 재생능력은 없는 것이 아니라 어떤 기전에 의해 억제되어 있으며, 이와 같이 억제되어 있는 재생능력을 깨울 수 있다면 손상된 조직을 회복할 수 있다고 생각합니다.

이번 강연에서는 제가 진행하고 있는 조직재생 연구를 시작하게 된 동기와 함께 연구를 진행하는 과정에서 있었던 흥미로운 에피소드를 말씀 드리고자 합니다. 이와 더불어 근골격계 조직의 재생을 가능하게 하기 위해 SUHF로서 지난 3년간 밝혀낸 연구의 결과를 소개하고자 합니다.

recognized as irreversible diseases. We will attempt to establish a new notion that we are capable of reversing and repairing the degenerative process in connective tissues. This idea fits into the spirit of 'the sky beyond the sky'. My goal is inspiring to the next generation of scientists that there will be yet another sky beyond that they have to reach. In this talk, I would like to introduce my studies for the last three years as a SUHF fellow. This lecture will cover several topics including how our lab began studying the process of connective tissue regeneration. I will also share a few episodes over the course of our research. Most importantly, I would like to deliver the convincing message that reversing degenerative processes in our joints and recovering their full functionality may not be an impossible story in future.

Research inside _ 박현우 교수 *Hyun Woo Park (Yonsei University)*

"
CHANG(C)E
변화를 기회로 승화하길!
"

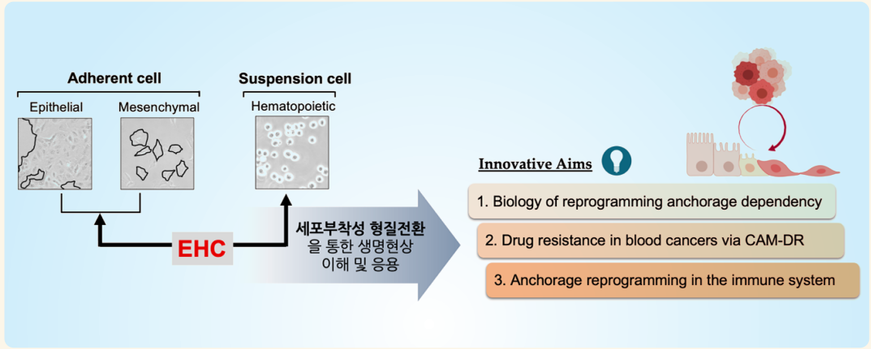
세포탈부착성 재프로그래밍 연구

The Biology of Adherent-Suspension Transition

10년간 매일 현미경으로 세포 관찰을 즐기며 항상 같은 질문이 머릿속에 맴돌았습니다. '왜, 세포는 종류에 따라, 혹은 특정 기능을 획득함에 따라 모양이 변화할까?' 다양한 모양을 지닌 세포들과 끊임없이 대화를 시도했지만 답은 없었습니다. 과학자답게 가설을 세우고 실험을 디자인해 모양이 제일 다른 부착세포와 부유세포 사이 변화에 숨은 신비를 찾아보기로 결심했습니다.

2006년 일본의 야마나카 신야 교수는 역분화 인자(Yamanaka 인자)를 발견하고, 체세포의 줄기능(pluripotency)을 리프로그래밍한 iPSC (induced-Pluripotent Stem Cell, 유도만능 줄기세포)를 제작해 세상에 발표했습니다. 2012년 노벨생리의학상을 수상한 그는 오늘날 iPSC를 활용한 재생의학을 세계적으로 선도하고 있습니다. 우리 몸을 구성하는 서로 다른 200 종류의 세포에 '계통' 간 형질전환 기술이 생겨났고, 난치성 질환을 치료하는 재생의학도 눈부시게 발전했습니다.

그런데도 다양한 기능의 근원이 되는 세포 '모양'에 관한 리프로그래밍 연구는 거의 이루어지지 않았습니다. 사람의 몸을 구성하는 세포들은 모양에 따라 3종류로 나눌 수 있습니다. 부착세포는 별 모양입니다. 부착세포는 1) 세포 간 결합을 유지하는 상피세포와 2) 세포 간 결합이 결손 된 중배엽세포로 나뉩니다. 반면 부유세포는 3) 세포-기질 간 결합이 결손 된 둥근 모양입니다. 40년 전 정립한 EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition, 상피-중배엽 전이) 이론은 상피세포와 중배엽세포 모양 간의 리프로그래밍 현상을 설명하며 오늘날까지 배아의 발생 및 질병의 병인 기전을 이해하는데 유일한 축을 담당하고 있었습니다. 하지만, EMT 인자를 통한 세포 모양의 리프로그래밍은 단순히 부착세포 간의 모양 변화만 설명하기에, 복잡하고 정교한 생명



The reprogramming of somatic cells with defined factors that converts cells from one lineage into cells of another has reshaped our traditional views on cell identity and cell fate determination. For example, the 2012 No bel prize was awarded to Dr. Yamanaka for discovering the reprogramming factors that collectively induce pluripotent stem cells (iPSC) from human somatic cells. Reprogramming iPSC offered society the chance to provide patient-specific stem cells therapy and advanced biotechnology for regenerative medicine.

While scientists have put considerable effort into reprogramming different cell lineages within the last decade, research on reprogramming the cell morphology has been largely underestimated due to the fact that epithelial-mesenchymal transition (EMT) theory has been linked to developmental processes and disease pathogenesis in the last 40 years. However, the human body is home to hundreds of cell types, which can be grouped into 3 categories depending on cell morphology. Adherent cells harbor either 1) epithelial-like (intact cell-cell contact) or 2) mesenchymal (loss of cell-cell contact) morphology, whereas suspension cells in the hematopoietic lineage maintain 3) round morphology (loss of cell-matrix contact). Therefore, beyond EMT, anchorage dependency is the fundamental cellular feature that can subclass cell types into two groups,

현상을 이해하는 데는 한계가 있었습니다.

저는 'AST' (Adherent-Suspension Transition, 부착-부유 전이)라는 세포부착성 리프로그래밍 패러다임을 세워 세계 최초로 AST 이론을 정립할 것입니다. 모든 세포를 '부착의존성'(Anchorage dependency)에 따라 1) 별 모양의 '부착세포'와 2) 둥근 모양의 '부유세포'로 새롭게 분류하고, 이와 같은 형태학적 차이가 유발되는 발생학적인 원인 및 분자기전을 최초로 규명하고자 합니다. 호기심을 실험으로 증명하기 위해 부유세포와 부착세포에서 상호배타적으로 발현되는 인자들을 선별한 후 발현시켰습니다. 부착세포가 부유세포로 변화하는 순간의 환희는 아직도 생생합니다. 제가 느낀 환희를 모두에게 나누고 싶습니다. AST 패러다임으로 세포 모양과 부착의존성이 변화하는 현상을 체계화하면 다양한 생명 현상과 질병의 원인을 새롭게 이해하고 제어할 수 있을 것입니다. 배아의 발생, 세포의 분열, 고형암 및 혈액암의 전이, AST 패러다임은 면역세포의 염증 조절, 만능줄기세포의 획득 과정까지 생명과학 전 분야에서 관찰되는 핵심기전으로서, 천외유천의 확장성으로 세상을 바꿀 것입니다.

저는 AST 인자를 최초로 발굴하고, 이후로는 관련된 분자기전, 물질대사, 신호전달체계를 규명할 것입니다. 동시에 독창적인 연구를 선도하기 위한 플랫폼, 실험 기법, 장비, 동물 모델을 개발하고, AST 인자를 활성화하거나 제어할 기술과 이를 응용한 신약 개발로 연구를 확장하겠습니다. AST 이론으로 연구가 전무한 '세포 모양에 따른 생명현상의 신비'를 이해하고, 난치성 질환을 치료하는 새로운 해법을 제시하겠습니다.

adherent cells or suspension cells.

Here, we aim to establish a novel paradigm in modern biology termed Adherent-Suspension Transition (henceforth referred to as AST) by introducing defined AST factors capable of reprogramming cell morphology and anchorage dependency. AST paradigm can be linked to fundamental physiological properties of cell biology as well as pathophysiology, such as cell cycle progression, mitotic cell rounding, aging, gain of pluripotency, inflammation and immune cell activation, invasion and metastasis, acquire drug resistance and so forth. As the pioneers of the AST paradigm, elucidating the mechanisms, developing novel experimental assays, animal models, and chemical modulators will enable us to lead the field and provide innovative therapeutics and economic opportunities to society.

Research inside _ 정인경 교수 *Inkyung Jung (KAIST)*

"
항상 도전 정신을 가지고
큰 기회를 잘 살려 사회에 큰 기여할 수 있는
과학자가 되겠습니다!
"

염색질 3차구조의 유전자 조절 원리 규명

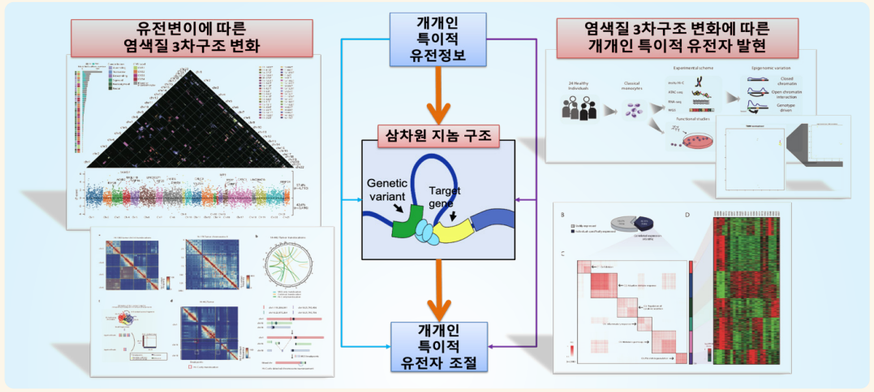
Unraveling a principle of 3D chromatin dynamics in gene regulation

어떻게 하나의 수정란이 분화하면서 DNA 정보 변화 없이 다양한 기능을 수행하는 여러 세포형으로 분화하는지, 같은 기능을 하는 세포가 사람에 따라 다른 반응을 보일 수 있는지 늘 궁금했습니다. 모든 현상의 핵심에는 '유전자 조절' 이 있었습니다. 저는 서경배과학재단의 지원으로 이 기전의 핵심 원리를 규명하려 하고 있습니다.

핵 내 염색체는 유전 물질의 개별 단위로 DNA와 단백질 복합체로 구성됩니다. 염색체 내 유전정보는 선형 DNA 서열로 암호화되어 존재하지만, 유전정보는 고도로 응축된 염색체의 3차원 구조를 밝혀야만 해석할 수 있습니다. 게놈 상에 존재하는 다양한 유전자 조절 인자들이 3차원 염색체 구조 상에서 상호 작용하며 유전자 발현에 관여하기 때문입니다. 최근 고차원 염색질 3차 구조를 밝히는 기술이 개발되며 3차원 게놈의 형성 원리와 그 생물학적 중요성이 규명되기 시작했습니다. 하지만, 3차원 염색질 구성의 기본 원리, 그 중 '게놈 상의 변이가 어떻게 3차원 염색질 구조를 조절하고 유전자 조절 기전에 영향을 미치는지'에 대해서는 연구된 바가 거의 없습니다.

Chromosomes located in the nucleus form discrete units of genetic material composed of DNA and protein complexes. The genetic information is encoded in linear DNA sequences, but its interpretation requires an understanding of the three-dimensional structure of the chromosome, in which distant DNA sequences can be juxtaposed by highly condensed chromatin packing to precisely control gene expression. Recent technological innovations exploring higher-order chromatin structures have uncovered the organizational properties of the 3D genome and its various biological implications. However, the underlying principles of 3D chromatin reorganization have not yet been elucidated. In particular, little is known about how genomic variations regulate higher-order chromatin structure, and consequently affect genotype-dependent gene regulation mechanisms.

To address this challenge, we hypothesize that



이 문제를 해결하기 위해 저는 유전자 발현 조절을 결정하는 염색질 3차구조의 원리를 밝히려 합니다. 이를 위해 정상 또는 질환에서 개체 특이적 유전자 발현을 결정하는 염색질 3차구조를 규명하고, 해당 구조 형성에 관여하는 유전변이를 발굴하고자 합니다.

연구가 성공하면 유전형에 따른 염색질 3차구조 제어 원리를 알게 되고, 이로 인한 유전자 조절 기전의 모델을 제시할 수 있을 것입니다. 본 연구에서는 우선 다양한 환자 샘플을 활용하여 염색질 3차구조 변화에 따른 질환 특이적 유전자 발현 모델을 제시하였습니다. 나아가 염색질 3차구조 형성에 영향을 주는 유전 변이를 발굴하기 위해 암 게놈에 존재하는 대규모 유전변이와 염색질 3차구조 관계 연구, 그리고 일란성 쌍둥이 포함 다수의 정상인 피험자의 혈 액 샘플 대상 유전 변이와 염색질 3차구조 관계 규명 연구를 수행하고 있습니다. 연구를 수행하면서 처음 계획한 모델과 다르게 예상하지 못한 현상을 관찰하고 있습니다.

하지만 궁극적으로는 저의 연구로 게놈 상의 변화가 어떻게 염색질 3차구조를 바꾸고, 최종적으로 유전자 발현에 어떻게 영향을 미칠지 근본적인 원리를 제시하리라 기대합니다.

non-coding located genetic variations may play a significant role in shaping the spatial arrangement of the genome. This process could be critical to direct genotype-dependent transcriptional variations through rewired regulatory interactions. In order to test our hypothesis, we first investigate whether long-range chromatin interactions bridge the gap between non-coding associated genetic variants and disease-specific gene expression. After that, we seek to identify various types of genetic variations that affect higher-order chromatin structures. To investigate the impact of large-scale genetic variations such as structural variations, we utilize colon tumors harboring natural large-scale genomic variations. For small-scale genetic variations including single nucleotide variants and indels, we collect primary human monocytes, which facilitates to explore 3D chromatin dynamics in directing inter-individual transcriptional variations. Our results provide a new mechanistic insight into how genetic variations mediate 3D genome organization in dictating gene expression variations.

Research inside _ 주영석 교수 *Young Seok Ju (KAIST)*

"인류에 공헌하여 보답하겠습니다."

암세포에서 복잡 유전체 구조변이의 발생 기전 및 기능적 영향

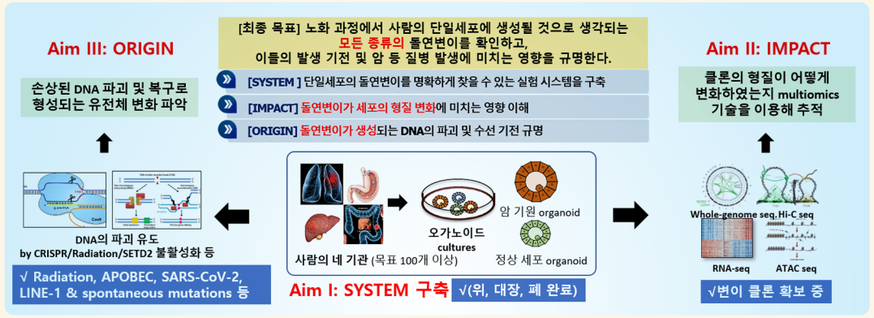
Origins and functional consequences of complex genomic rearrangements in cancer cells

암은 사망 원인 1위의 질환입니다. 암의 발생 원인은 유전체의 돌연변이(DNA mutation)로 알려져 있습니다. 유전체 돌연변이는 방사선이나, 담배, 바이러스와 같은 병원체 등 발암물질에 노출되어 생길 수도 있지만, 살아가는 동안 세포 자체의 실수로 발생할 수도 있습니다. 다행히, 이런 돌연변이를 근본적으로 이해할 기술적 토대가 마련되었습니다. 지난 10년, 유전체 기술이 발전하면서, 유전체 서열 분석 비용이 10만 배 이상 줄어들었습니다. 이제는 사람이 노화하는 동안 세포에 누적되는 돌연변이를 정밀하게 찾아내고, 돌연변이의 패턴(시그너쳐)을 관찰해서, 돌연변이가 발생한 시기나, 원인 인자를 추정하는 연구가 가능하게 되었습니다. 기전을 이해하면, 제어할 수 있습니다. 돌연변이를 제어할 수 있게 된다면 잠재적인 암을 예방할 수도 있을 것입니다. 마치 담배를 끊어 폐암을 예방하는 것과 같은 이치입니다.

저는 KAIST 의과학대학원 종양유전체학 연구실을 이끌며 유전체 및 오가노이드 기술을 접목하여 사람 세포의 돌연변이 누적과 암 발생과정을 근본

Over the past decade, the revolution in DNA sequencing technologies has reduced the time and cost of genome sequencing by more than 100,000 times each, laying the foundation for extensive exploration of somatic mutations in a massive number of single-cells in a human body. Therefore, it is now technically possible to detect and trace the mutations according to the aging process. Systematic observation and analysis of the mutations can reveal the mechanistic cellular processes and acquisition timing underlying the mutagenesis in human cells.

To explore the space, I and Members of the Laboratory of Cancer Genomics at KAIST actively combine cutting-edge technologies, such as high-throughput whole-genome sequencing and tissue-derived organoid techniques. Among the different types of mutations in the human genomes, we focus on



적으로 이해하고자 합니다. 인간 유전체의 돌연변이 중에는 아직 연구가 이루어지지 않은 것이 많습니다. 그 중 구조변이(structural variation)와 세포 내인적으로 일어나는 돌연변이에 초점을 맞추어 연구하고 있습니다. 환자의 수술 조직이나 사후 신속부검 조직을 기증받은 후, 초고속 유전체 기술을 이용하여 신체에 누적된 돌연변이를 검출하고 돌연변이 발생 과정을 추적합니다. 돌연변이를 일으킬 원인들을 오가노이드 안에서 활성화시킴으로써 실제 발암 과정을 실험실 내에서 재현하는 연구도 함께하고 있습니다.

지난 10년간 분야를 선도하며 유전체 데이터를 정밀하게 분석해왔기에, 제 연구실에는 돌연변이를 정확하게 검출할 수 있는 기술 및 노하우가 있습니다. 기술을 데이터와 결합해 실제 문제를 풀고 있습니다. 누구도 가 보지 못한 길을 가 보기 위해 세계 최고 규모의 귀중한 유전체 빅데이터를 직접 생산하고 다루면서 새로운 발견을 찾고 있습니다. 서경배과학재단의 지원을 발판으로 데이터를 축적하고, 앞선 기술을 개발하며 새로운 지식을 발견할 바탕을 마련했습니다. 새로운 기술과 방대한 데이터를 이용하여 연구를 하는 것 자체가 연구자로서 큰 행운입니다. 앞으로도 돌연변이와 암 발생 기전을 근본적으로 규명하여 인류에 기여할 수 있는 연구를 수행하고자 합니다.

structural variations and mutations acquired by mis-regulation of endogenous cellular processes. Through the sequencing of surgical specimens or autopsy tissues, we detect somatic mutations on a massive scale, and intensively track their developmental origin and functional consequences. In addition, we experimentally confirm their mutagenic potential by activating hypothesized mutational processes in the organoid models.

We have constructed the technology and know-how for the accurate detection of somatic mutations over the past decade. Now, what matters more is the real-world big-data. To make a new path that no one has gone before, technologies and big-data should be merged. Based on the support of the Seo Kyungbae Foundation, it has become possible to conduct such research in the laboratory. Based on the data and new technologies, we will conduct research that can contribute to humanity by fundamentally identifying the mechanisms for mutations and cancer.

Research inside _ 우재성 교수 *Jae-Sung Woo (Korea University)*

"작은 분자에서 큰 발견을 하겠습니다."

간극연접채널 구조와 메커니즘 연구

Molecular structures and mechanisms of Cx43 and Cx36 gap junction channels

단백질은 다양한 아미노산 서열에 따라 제각기 독특한 구조를 형성하고, 그 구조가 단백질의 기능을 결정합니다. 3차원의 구조가 만들어 내는 다양한 기능이 너무나도 재미가 있어 구조생물학 연구에 입문을 하였습니다. 현재는 세포막을 통과해서 물질을 전달하는 단백질에 관심이 많습니다. 생물학 분야에서 풀어야 할 문제들도 많고, 신약 개발에도 유용한 지식이 되기 때문입니다.

간극연접채널은 인접한 동물 세포 간에 다양한 물질들이 통과할 수 있는 직접적인 통로를 제공하는 독특한 막투과단백질입니다. 인체의 거의 모든 세포는 간극연접채널을 통해 매우 빠르게 신호 및 물질 전달을 하며, 이는 조직의 통합성을 유지하는 데 반드시 필요합니다. 예를 들면, 간극연접이 있기 때문에 수십억 개의 심근세포가 동시에 수축하여 심장 박동을 유지할 수 있고, 췌장의 베타세포는 고혈당 신호에 반응해 한꺼번에 인슐린을 분비

Gap junction channel is a unique transmembrane protein complex that provides a direct intercellular passage for various ions and metabolites. Virtually all cells in a human body communicate and transport materials through gap junction at a very high speed, and this is crucial for maintaining tissue integrity. For examples, thanks to gap junction, hundreds of myocardial cells can synchronously contract with each heartbeat and pancreatic beta cells can secrete insulin together in response to high blood sugar.

A human gap junctional channel is formed by the head-to-head docking of two hemichannels from two adjacent cell membranes, and each hemichannel consists of 6 connexins. Unlike most ion channels, gap junction channels

할 수 있습니다. 이 채널은 그 생물학적 중요도에 비해 놀랍게도 구조 연구가 거의 안 되어 있었습니다. 모두가 교과서에 쓴 것처럼 기능이 단순한 통로라고 생각했던 것일까요? 하지만, 이렇게 엄격하게 통제되는 복잡한 생체 시스템에서 직접적인 연결 통로를 그냥 열어놓는다는 것은 나라간 국경에 출입국 검문소가 없는 것과 마찬가지일 것 같습니다. 이 단백질은 우리가 알고 있는 것보다 훨씬 복잡한 방법으로 엄격하게 물질 통과를 관리하고 있을 것이 분명합니다.

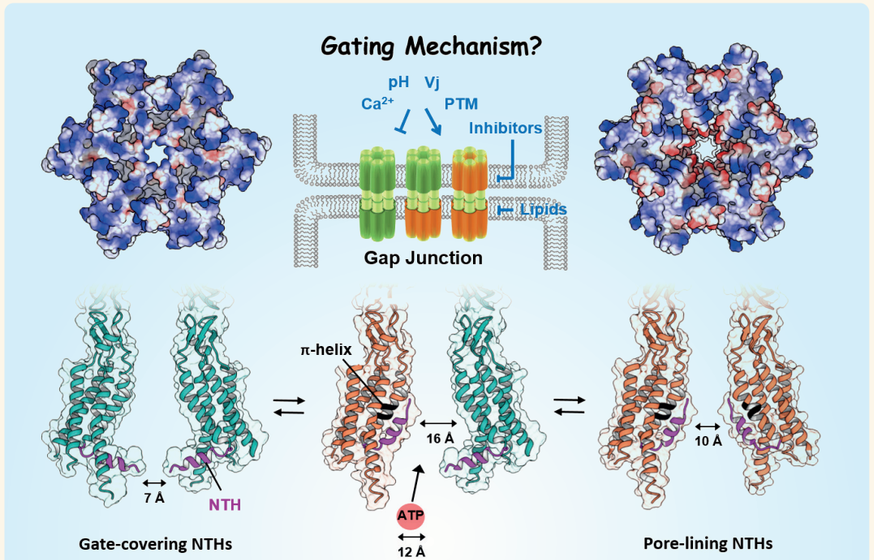
간극연접채널이 어떻게 열리고 닫히는지를 명확히 이해하기 위해 저희 연구팀은 2017년에 간극연접채널의 구조 연구를 시작하였습니다. 인간세포에서 커넥신 단백질을 생산하고, 순수하게 정제하고, 얇은 얼음막 안에 가두어, 투과전자현미경으로 관찰을 하였습니다. 3년간의 연구결과 첫 번째 구조를 규명하는데 성공하였고, 이 경험을 바탕으로 다양한 조건에서 다른 형태의 채널 구조를 규명해 나가고 있습니다. 현재까지 저희가 규명한 구조를 바탕으로 다음과 같은 개폐 메커니즘을 제안할 수 있습니다. 채널을 구성하는 12개의 커넥신들은 개별적으로 두가지 형태로 변환될 수 있기 때문에 채널은 다양한 모양과 크기의 구멍을 만들 수가 있습니다. 커넥신의 형태 변환은 채널의 측면에 지질 분자들이 수평으로 이동할 수 있는 작은 틈도 만듭니다. 수직의 구멍이 지질 분자들로 완전히 채워지면 채널은 닫히고, 이 지질 분자를 세포막으로 배출함과 동시에 수직의 세포간 통로가 열립니다.

저희의 연구는 앞으로 여러 가지 환경 조건과 약물들이 어떻게 이 채널의 활성을 조절하는지를 이해하는데 집중하고자 합니다. 이와 함께, 닫힌 형태의 채널 구조를 이용하여 새로운 저해제의 개발도

transport not only ions but also large molecules including various metabolites and signal transducers, since this channel has a large diameter more than 1 nm. This passage is not always open. Various intracellular and extracellular factors control its gating or permeant selectivity. For example, when a tissue is damaged and the cellular pH changes, these channels close quickly, blocking intercellular communication.

To clearly understand how the gap junction channel opens and closes, we began the structural study of this channel in 2017. Connexin proteins were produced in human cells, highly purified, embedded in a thin layer of vitreous ice, and observed with a transmission electron microscope. As a result of three years of research, we could determine the first structure of the channel, and we have further solved several structures in different conformations under various conditions.

Based on the structures identified so far, we propose the following gating mechanism. Since connexins in the channel can individually change their conformations, the channel can make holes of various shapes and sizes. The conformational transition of connexin also creates a side opening to the membrane, through which lipid molecules can move horizontally. When the vertical intercellular pore is completely occluded by lipid molecules, the channel closes. While these lipid molecules are exported to the cell membrane, the

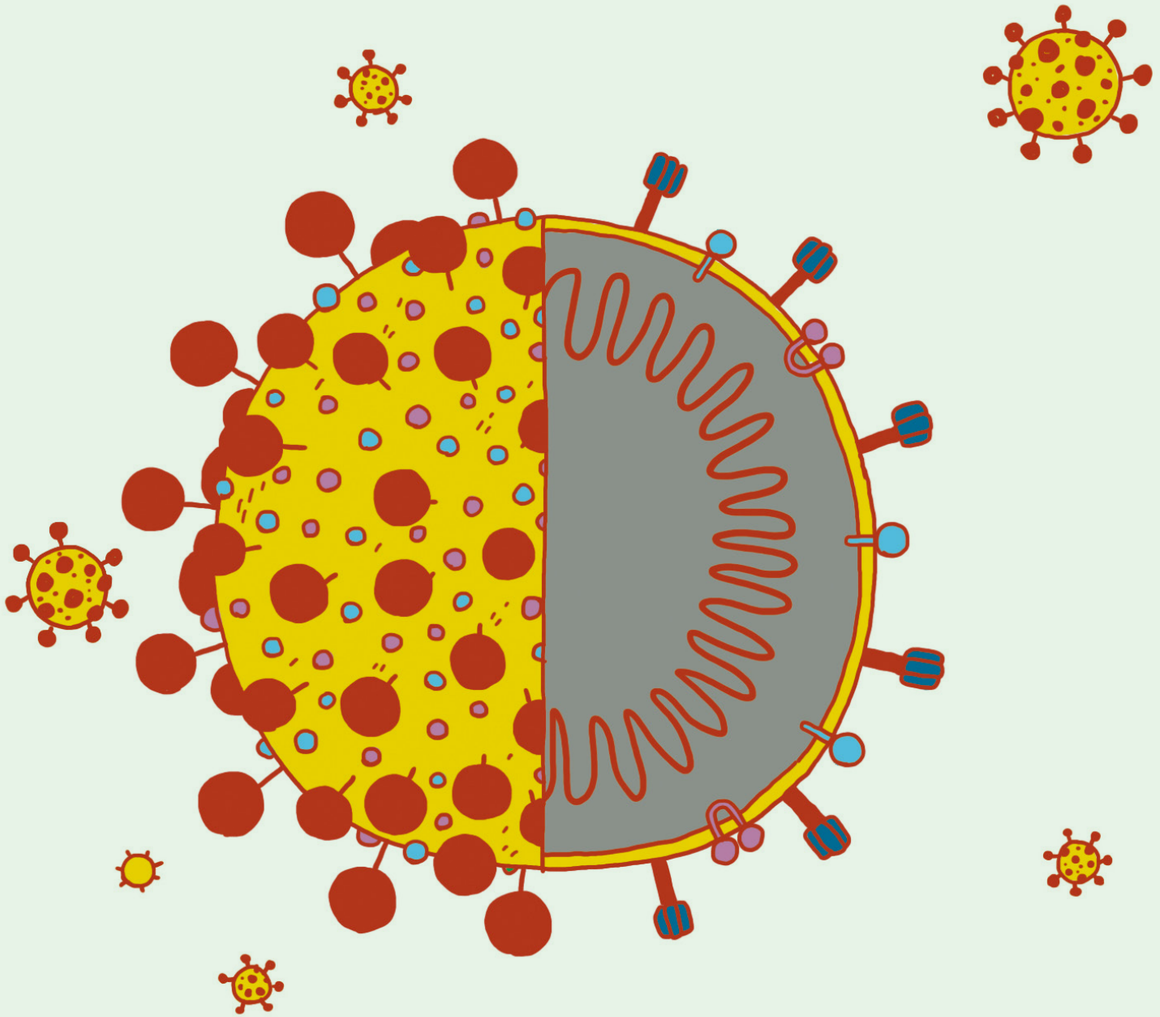


진행할 계획입니다. 단백질의 구조 정보는 인간 유전체 서열처럼 생물학과 의학의 가장 기초적인 정보가 되기 때문에 구조 규명의 파급효과는 섣불리 판단하기가 어렵습니다. 오래 전에 규명된 코로나바이러스 항원 단백질의 구조가 covid-19의 백신과 치료제 개발에 중요한 정보가 된 것이 대표적인 사례가 될 수 있습니다. 저희의 간극연접채널 연구가 감각, 인지, 기억과 같은 복잡한 과정들을 이해하는데 결정적인 역할을 할 지도 모른다는 생각을 한 적이 있습니다. '천외유천'이라는 사자성어를 정확히 떠올리지는 않았지만, 이미 예전부터 이 통로를 잘 이해하면 놀라운 세상을 보게 될 것 같다는 막연한 기대를 했었던 것 같습니다.

vertical intercellular pore gradually opens. Our future studies will focus on understanding how various environmental conditions and chemical drugs modulate the channel activity. They also include the development of new inhibitors based on the closed channel structure. These studies will make a great contribution to understanding many biological processes in which gap junctional channels play important roles. It will also help better understanding diseases such as cardiac dysfunctions, brain disorders, diabetes, and cancer.

Current Issues

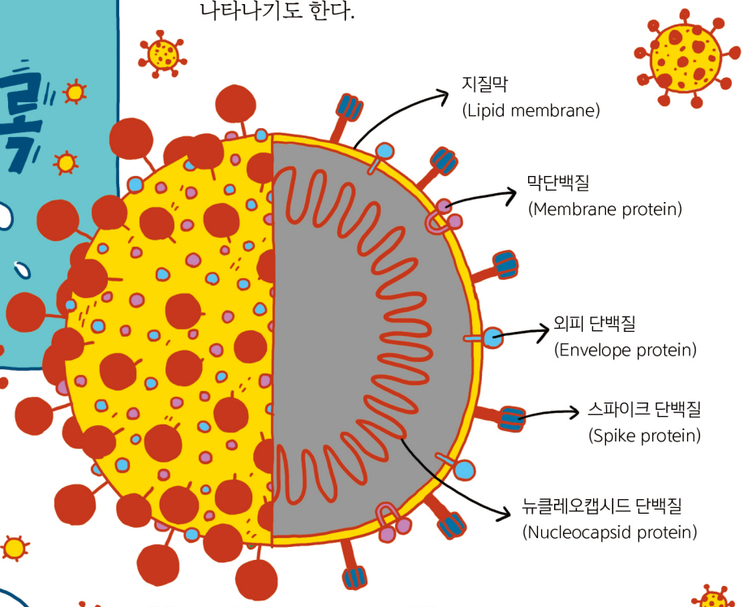
코로나19가 불러온 폭풍



연구/설명 _ 정인경·주영석(2018 SUHF Fellow)
카툰 _ 김명호 작가

누군가는 심각한 증세에 시달리고 목숨을 잃지만, 또 다른 이들은 가벼운 감기나 심지어 감염된지도 모른 채 지나가기도 한다. 증세도 다양하다. 대부분은 호흡기 증상을 겪지만, 후각 상실과 같은 신경 증상이 나타나기도 한다.

중증 환자에게선 혈전이 발생하고, 심각한 경우 사이토카인 폭풍(cytokine storm)으로 생명을 위협받는다.



<코로나19 바이러스(SARS-Cov-2)의 구조>

글 · 그림 김명호

후각 상실은 감기를 일으키는 코로나 바이러스와 상기도(upper respiratory tract)를 목표로 하는 다른 바이러스에서도 발생한다.

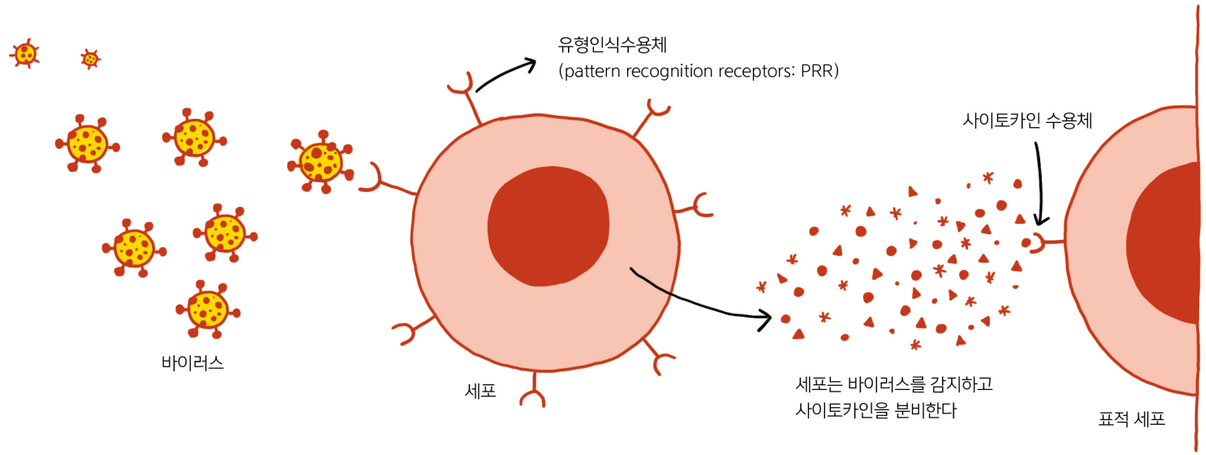
피로감은 B세포를 감염시키는 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus)로 대표되는 단핵증(mononucleosis)에서 볼 수 있다.

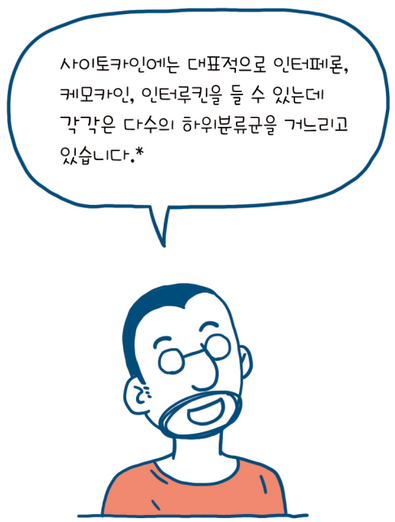
혈액 응고는 특정 바이러스 감염이 중증으로 진행될 때 발생할 수 있다.

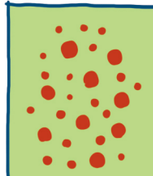
사이토카인 폭풍은 앞서 사스와 메르스 때도 심각성을 결정하는 중요한 요인이었다.

사이토카인 폭풍

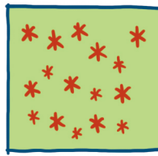
바이러스, 박테리아, 곰팡이 등의 병원체가 체내에 침입하면 세포는 여러 유형인식수용체를 통해 침입자를 감지하고, 사이토카인이라는 화학적 신호를 방출함으로써 선천적 면역계를 작동시킨다.



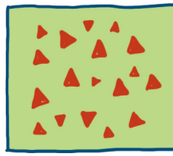




인터페론은 감염된 세포에서 바이러스가 복제되는 것을 억제하고, 감염되지 않은 세포들을 무장시켜 바이러스에 대항하게 한다. 또한 인근의 면역세포(NK세포)를 활성화하여 바이러스에 대한 경계를 높인다.



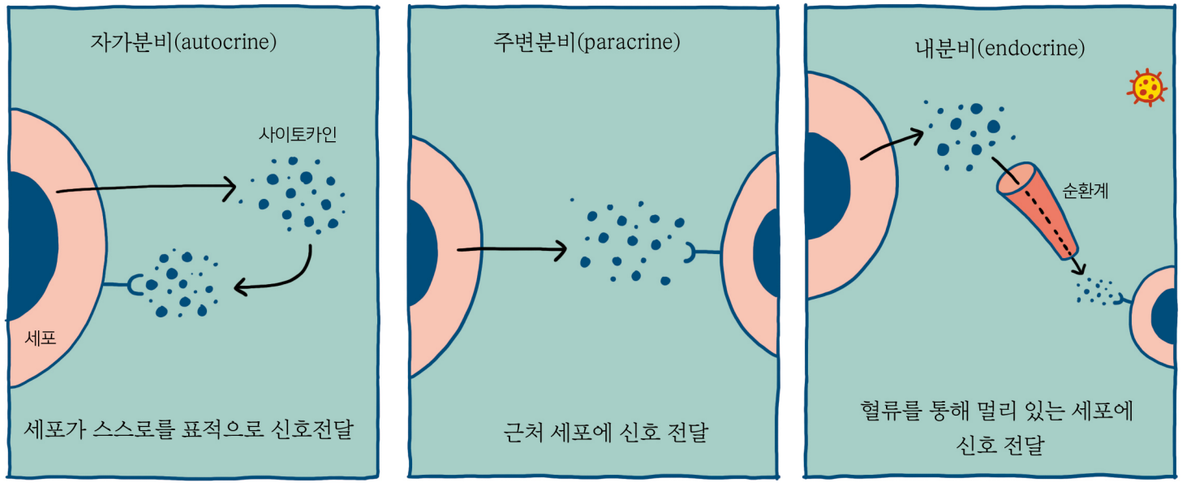
케모카인은 호중구와 대식세포 등 여러 종류의 면역세포를 소집하고, 상처와 감염을 치유하는 과정을 촉발한다.



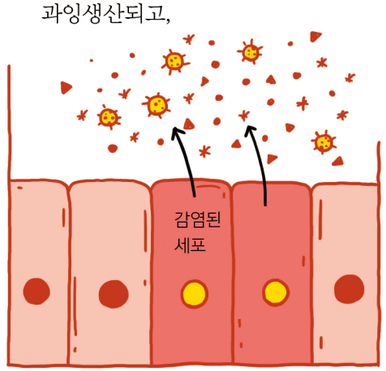
인터루킨은 면역세포를 불러 모으고, 혈관을 확장하며, 체온을 상승 시킬 뿐만 아니라 그밖에 다른 염증 촉진 화학신호를 분비하게 하는 등 여러 임무를 수행한다.

* 사이토카인은 이밖에도 군집 자극 인자(colony-stimulating factors: CSFs), 종양 괴사 인자(tumor necrosis factor, TNF) 등이 있다.

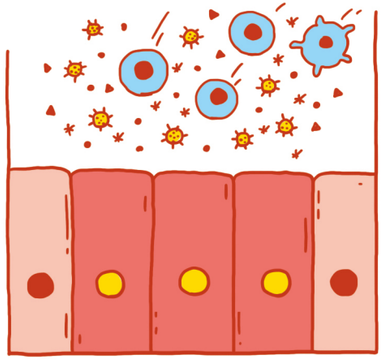
세포는 이러한 화학 전령들을 다음과 같은 다양한 방식을 통해 전달함으로써 정교하고 복잡한 방어 체계를 가동한다.



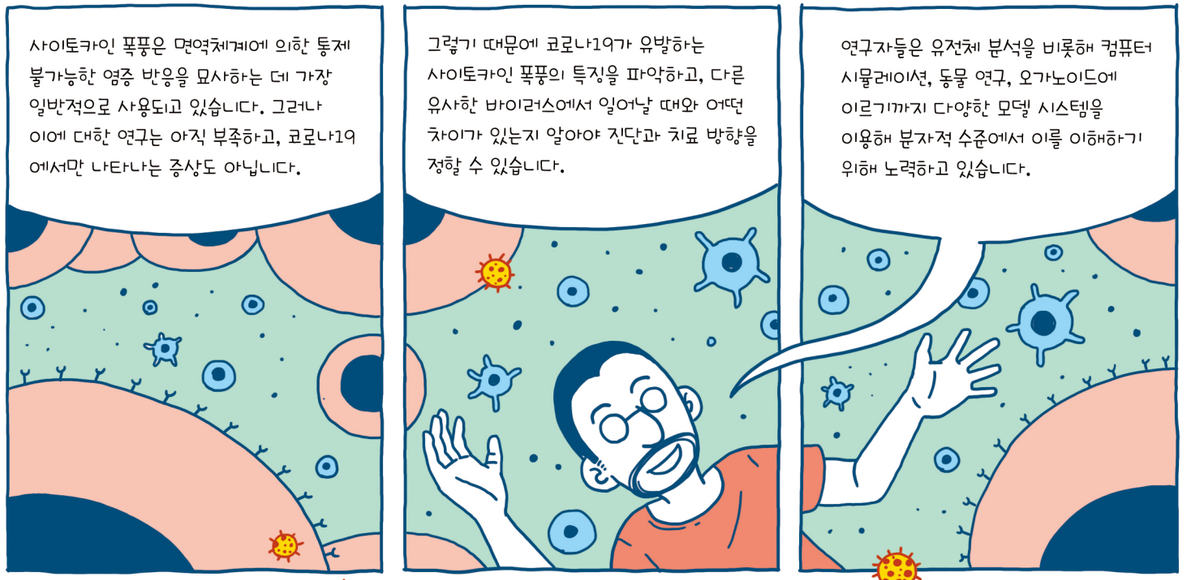
정교하게 조정된 일련의 과정 중 일부가 삐걱거리면 사이토카인이 과잉생산되고,



이로 인해 필요 이상의 면역 세포가 활성화되면서

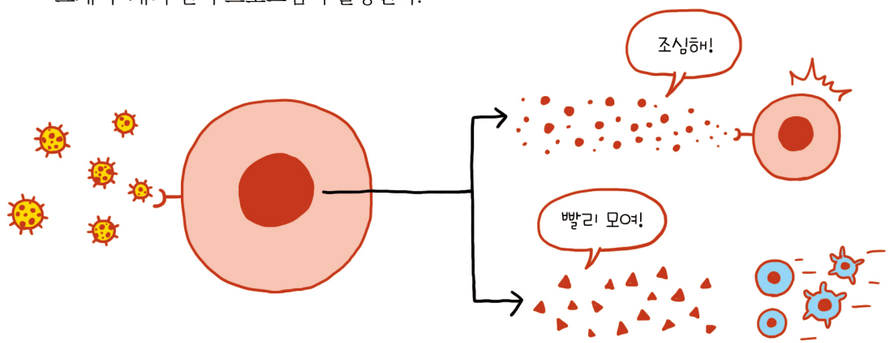


많은 염증과 세포 사멸을 촉진시켜 장기 손상으로 이어진다.



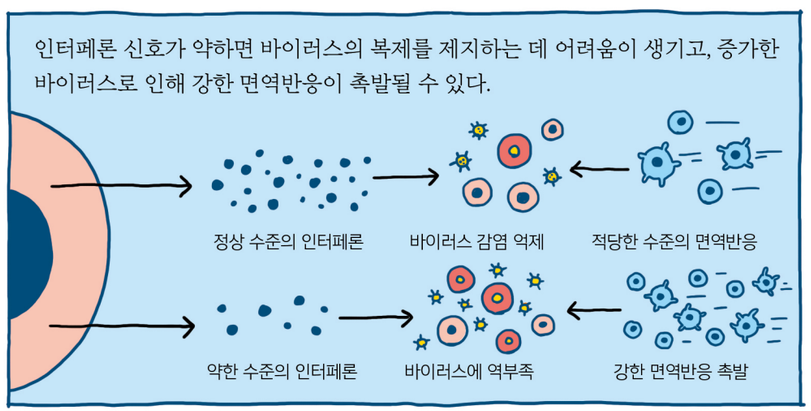
코로나19에서의 사이토카인 폭풍

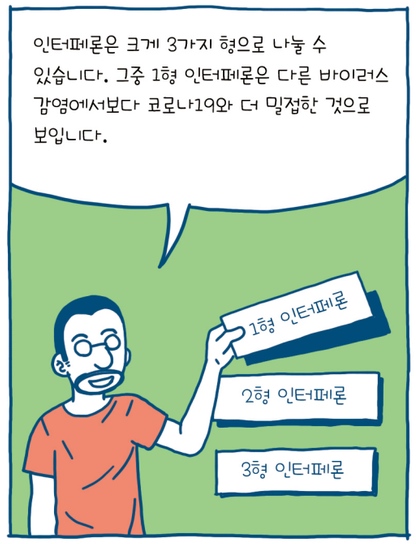
체내에 침입한 코로나 바이러스를 감지하면 세포는 선천적 면역반응을 위한 사이토카인을 분비한다. 이 화학신호에 따라 크게 두 개의 면역 프로그램이 실행된다.



첫째는 인터페론을 통해 주변 세포들의 방어 및 무장을 독려하고,

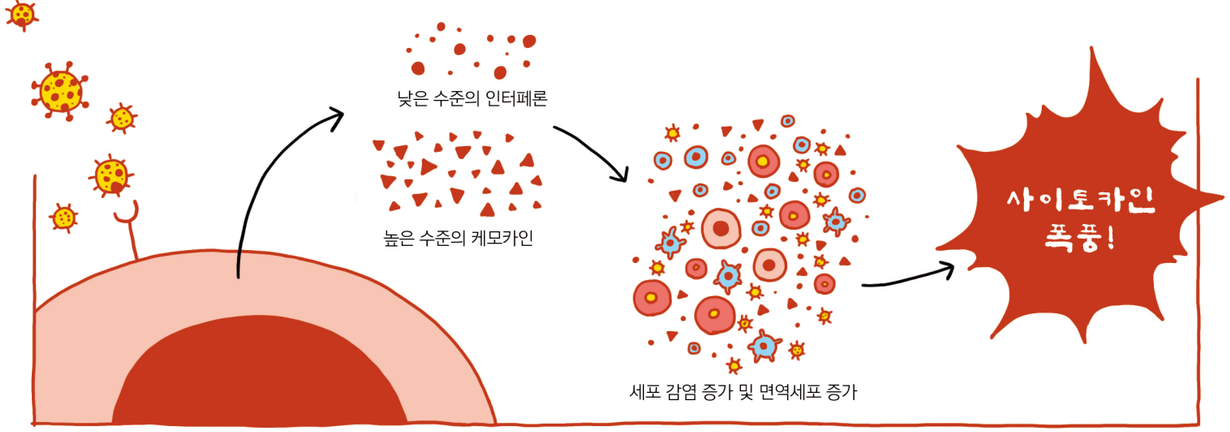
둘째로 케모카인을 신호로 면역세포들을 소집한다.



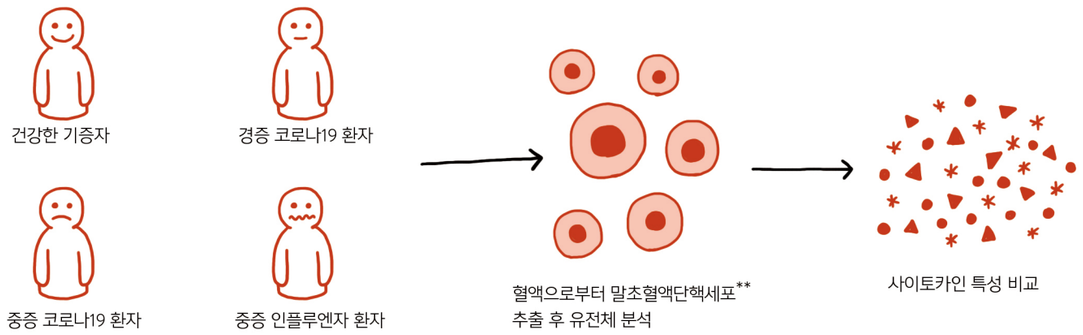


몇몇 연구는 이에 대한 단서를 제공했다. 중증 코로나19 환자 중 일부는 자신의 1형 인터페론을 공격하는 항체가 있거나, 1형 인터페론 생산에 문제가 있는 유전자 변이를 갖고 있는 것으로 나타났다. 이들 모두에게선 1형 인터페론 수치가 낮았다.

여러 연구들에서 코로나19는 세포들을 무장하지 못하게 하는(낮은 인터페론 수치) 반면, 엄청나게 많은 면역세포 군대를 끌어모으는(높은 케모카인 수치) 것으로 추정되었다.



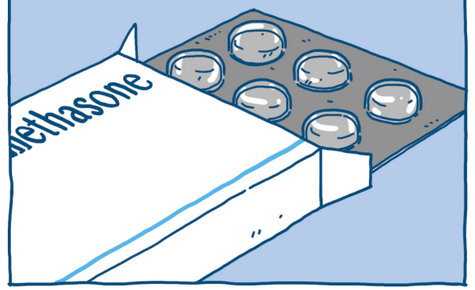
정인경 교수와 공동 연구팀*은 코로나19 환자와 인플루엔자 환자 간의 사이토카인 특성을 비교했다.



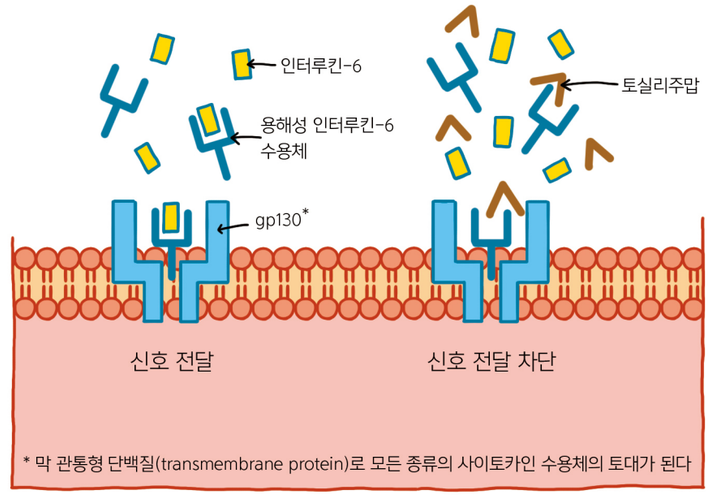
* 카이스트 신의철 교수, 서울아산병원 김성한 교수, 연세대 세브란스 병원 최준용 교수와 안진영 교수, 충북대병원 정혜원 교수

** 말초혈액단핵세포(peripheral blood mononuclear cells: PBMCs): 혈액에서 추출하는 말초혈액단핵세포는 림프구, 단핵세포, 대식세포와 같은 둥근 핵을 가진 혈액세포를 뜻한다. 이 혈액 세포들은 감염과 싸우고 침입자에 적응하기 위한 면역체계의 중요한 구성 요소이다. 현재 여러 면역질환 연구를 비롯한 독성학 연구에서 널리 사용하고 있다.

코로나19에 대한 첫 치료제로 승인된 약물은 스테로이드제인 덱사메타손(dexamethasone)으로 사이토카인 폭풍을 잠재우기 위한 광범위 면역억제제다.

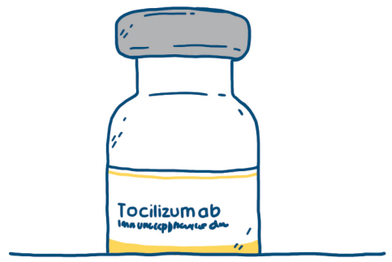


이어서 중증 코로나19 환자에게서 인터루킨-6라는 사이토카인의 과발현이 관찰되자, 의학계는 인터루킨-6 수용체를 차단하는 자가면역질환 치료제인 토실리주맙(tocilizumab)에 주목했다.



* 막 관통형 단백질(transmembrane protein)로 모든 종류의 사이토카인 수용체의 토대가 된다

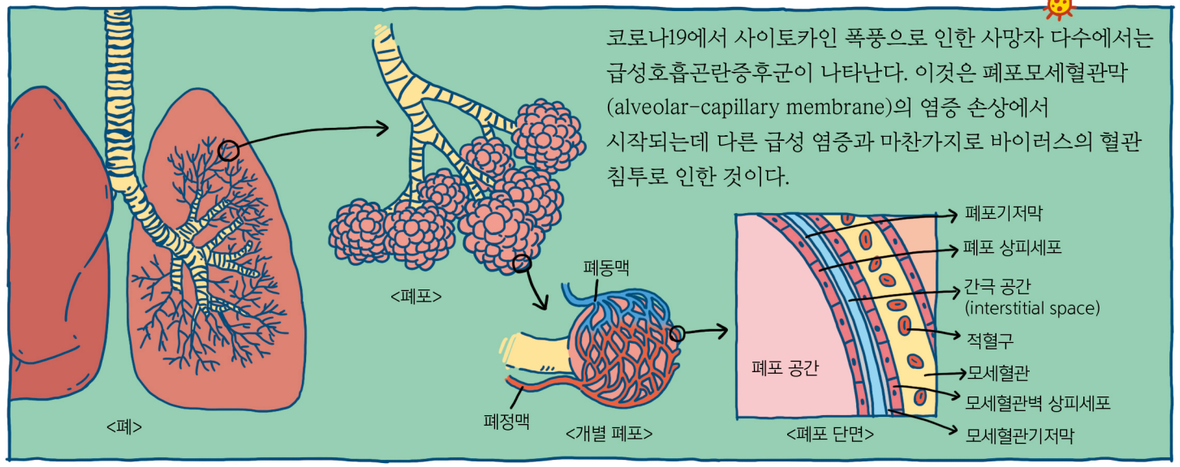
인터루킨-6만을 억제하는 토실리주맙은 전방위 면역억제제보다 부작용이 더 낮을 것으로 기대되었다. 임상시험에서 유의미한 결과를 얻은 토실리주맙은 두 번째 코로나19 치료제로 승인되었다.



이처럼 인터루킨-6을 중심으로 한 치료제 개발에 더해 중증 환자에서 1형 인터페론 반응이 낮다는 연구들에 기반해 이를 활성화시키는 치료 전략이 제시되고 있었습니다.

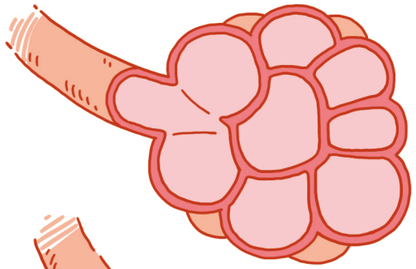
하지만 우리 연구는 무작정 1형 인터페론의 수치를 높이는 치료가 오히려 면역 반응에 기름을 붓는 것처럼 매우 위험할 수 있다는 것을 보여주었습니다.

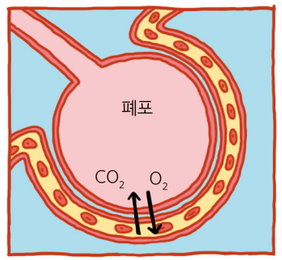
급성호흡곤란증후군
(ARDS: acute respiratory distress syndrome)



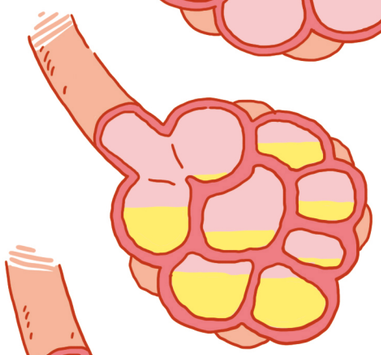
코로나19에서 사이토카인 폭풍으로 인한 사망자 다수에서는 급성호흡곤란증후군이 나타난다. 이것은 폐포모세혈관막(alveolar-capillary membrane)의 염증 손상에서 시작되는데 다른 급성 염증과 마찬가지로 바이러스의 혈관 침투로 인한 것이다.

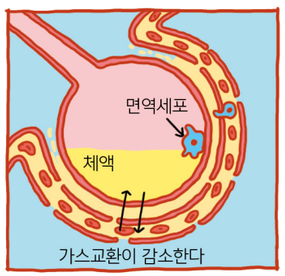
코로나19 바이러스는 호흡기 상피세포에서 복제를 시작해 기도를 거쳐 폐 허파꽈리 상피세포를 감염시키고, 허파꽈리를 둘러싼 모세혈관으로 이동해 내피세포(endothelial cell)에 이른다.



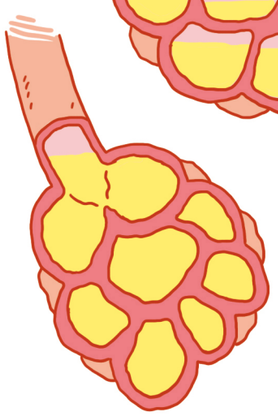


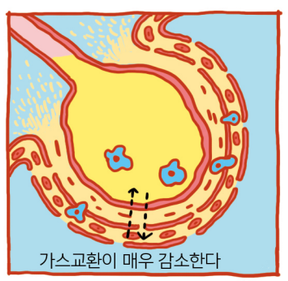
정상적인 내피세포는 지속적으로 산화질소를 생성해 혈압을 조절하고, 염증을 방지하며, 혈액응고를 억제한다. 만약 내피세포가 손상되면 면역세포와 혈액응고인자를 호출하고, 주변 세포들에게 경고 신호를 보낸다.



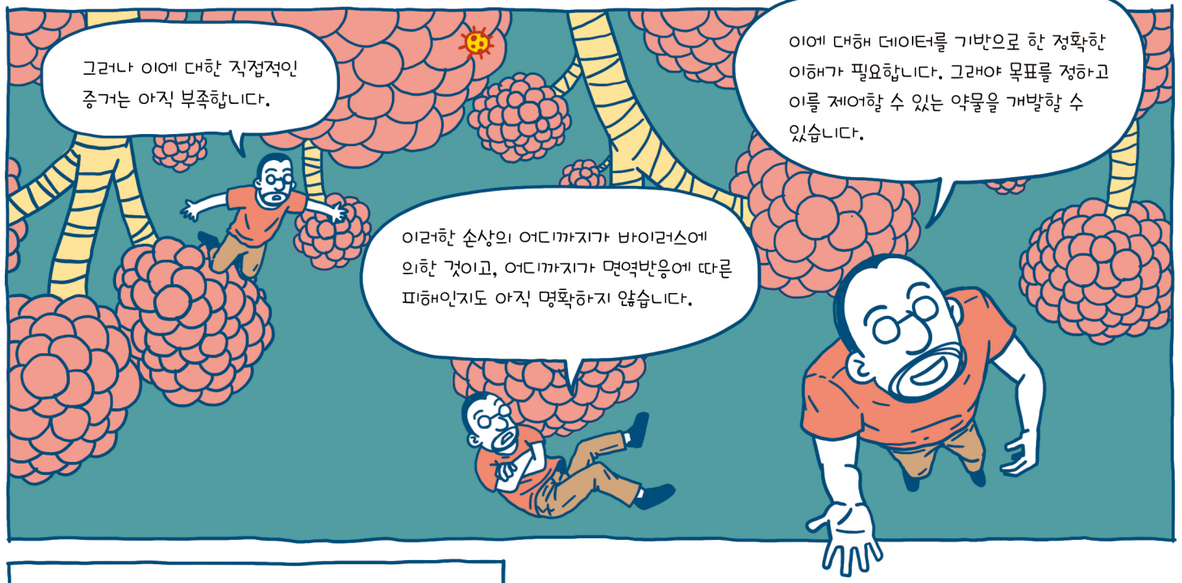


코로나19 바이러스는 폐혈관의 내피세포를 공격해 직접적인 손상과 감염된 세포의 세포자멸을 촉발할 수 있다. 이는 혈관 누출과 혈액 응고를 초래하며 염증성 면역세포를 불러 모으는 연쇄반응으로 이어진다.

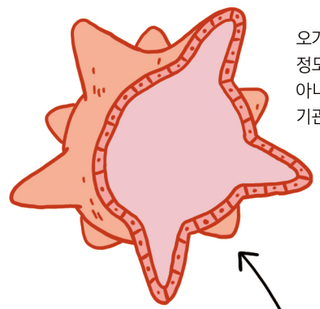




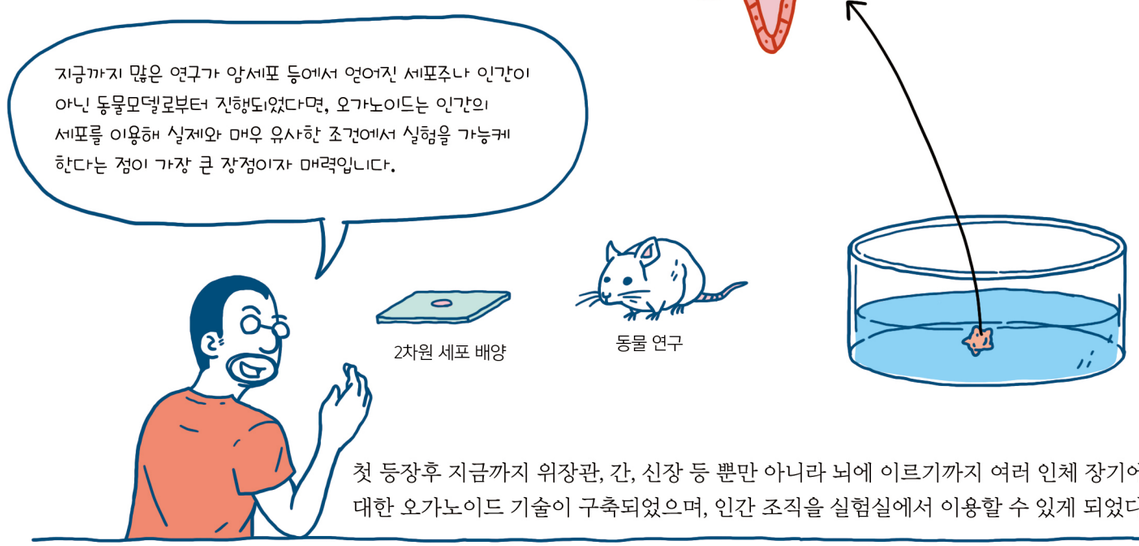
상황이 심각해지면 폐에 체액이 차고 호흡이 어려워진다. 염증성 면역세포를 불러 모으고 과장된 면역반응이 일어나게 되면 파국으로 치닫게 된다. 급성호흡곤란증후군은 40%의 사망률을 보인다.



10년 전에 마우스의 소장을 기반으로 등장한 기술인 오가노이드는 줄기세포를 실험실 내에서 3차원으로 배양해내는 기술로서 인간의 조직과 매우 비슷한 구조를 만들어내기 때문에 미니 장기라고도 부른다.

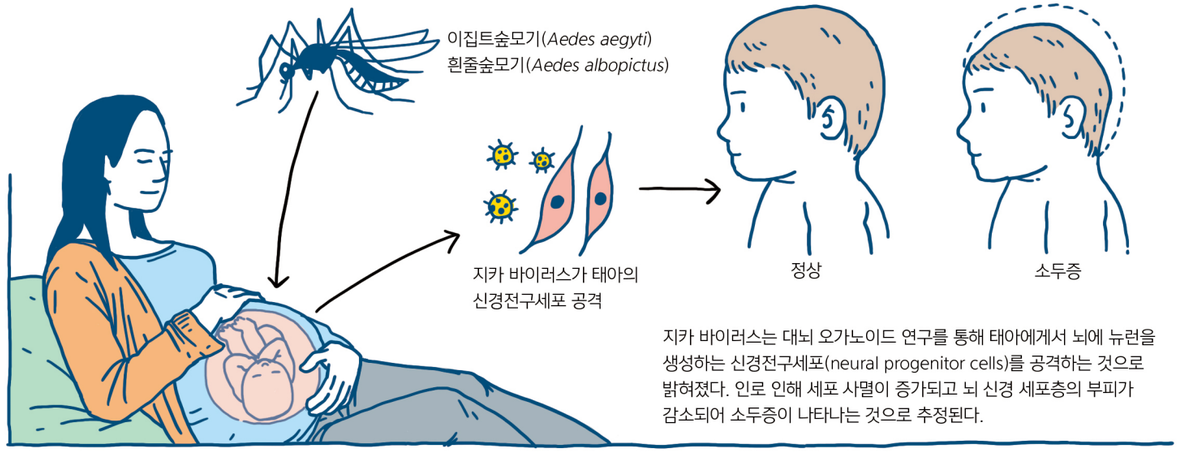


오가노이드의 크기는 1~2밀리미터 정도로 실제 장기에 비할 바는 아니지만, 3차원 구조와 함께 그 기관의 본질적인 특징을 갖고 있다.



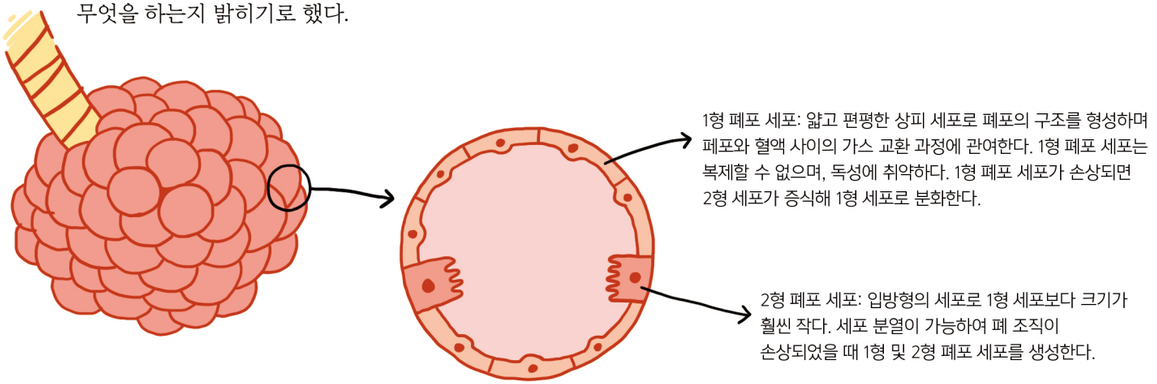
첫 등장후 지금까지 위장관, 간, 신장 등 뿐만 아니라 뇌에 이르기까지 여러 인체 장기에 대한 오가노이드 기술이 구축되었으며, 인간 조직을 실험실에서 이용할 수 있게 되었다.

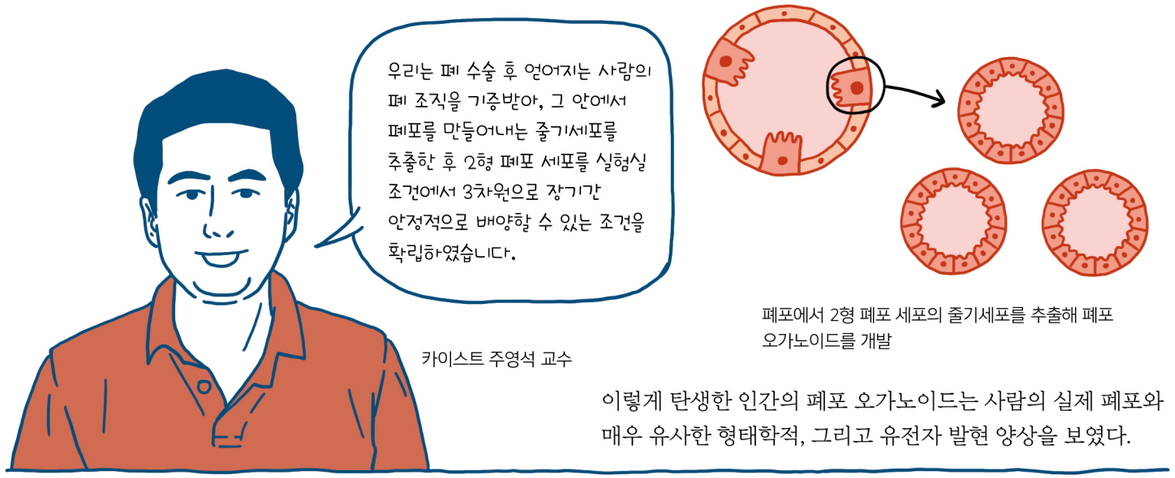
오가노이드는 감염병에서도 그 효용을 증명한 바 있다. 급성 위장염을 일으키는 노로 바이러스와 소두증을 일으키는 지카 바이러스에 대한 연구가 대표적이다.



지카 바이러스는 대뇌 오가노이드 연구를 통해 태아에게서 뇌에 뉴런을 생성하는 신경전구세포(neural progenitor cells)를 공격하는 것으로 밝혀졌다. 이로 인해 세포 사멸이 증가되고 뇌 신경 세포층의 부피가 감소되어 소두증이 나타나는 것으로 추정된다.

카이스트의 주영석 교수와 공동 연구팀*은 폐포 오가노이드의 개발과 함께 이를 이용해 코로나19 바이러스가 폐포에서 무엇을 하는지 밝히기로 했다.

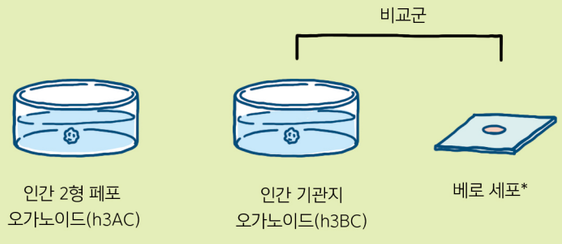




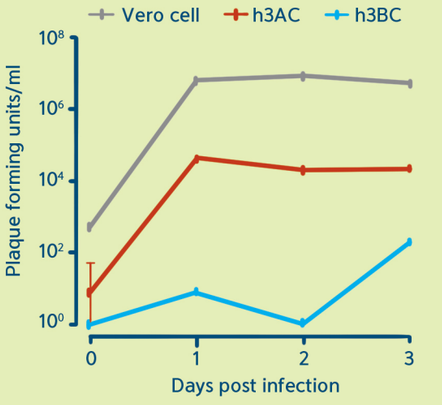
이렇게 탄생한 인간의 폐포 오가노이드는 사람의 실제 폐포와 매우 유사한 형태학적, 그리고 유전자 발현 양상을 보였다.

* 케임브리지 대학 이주현 박사, 국립보건연구원 최병선 과장, 기초과학연구원 고규영 단장, 서울대병원 김영태 교수

연구팀은 이 폐포 오가노이드를 코로나19 바이러스에 노출시켜 감염이 되는 것을 확인하였고, 이후 다양한 기술을 이용하여 바이러스가 폐포를 감염시키는 과정을 추적하였다.

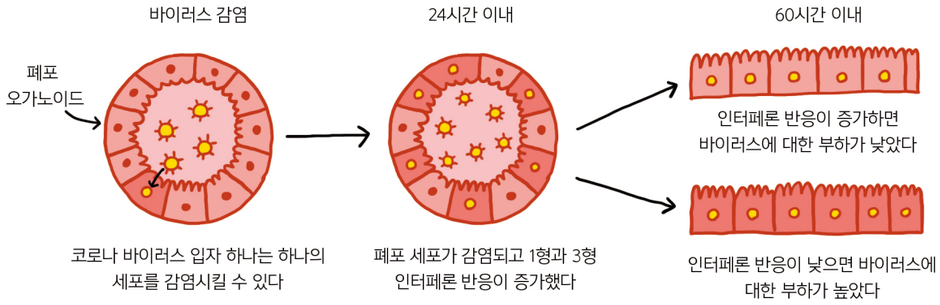


* 베로 세포(vero cell)는 아프리카 사바나 원숭이의 신장 상피세포로부터 확립한 세포주다. 이 세포는 인터페론 결핍으로 면역반응이 일어나지 않으며(인터페론 리셉터는 존재한다), 이런 특징 때문에 바이러스 및 약학 연구에서 많이 사용한다.

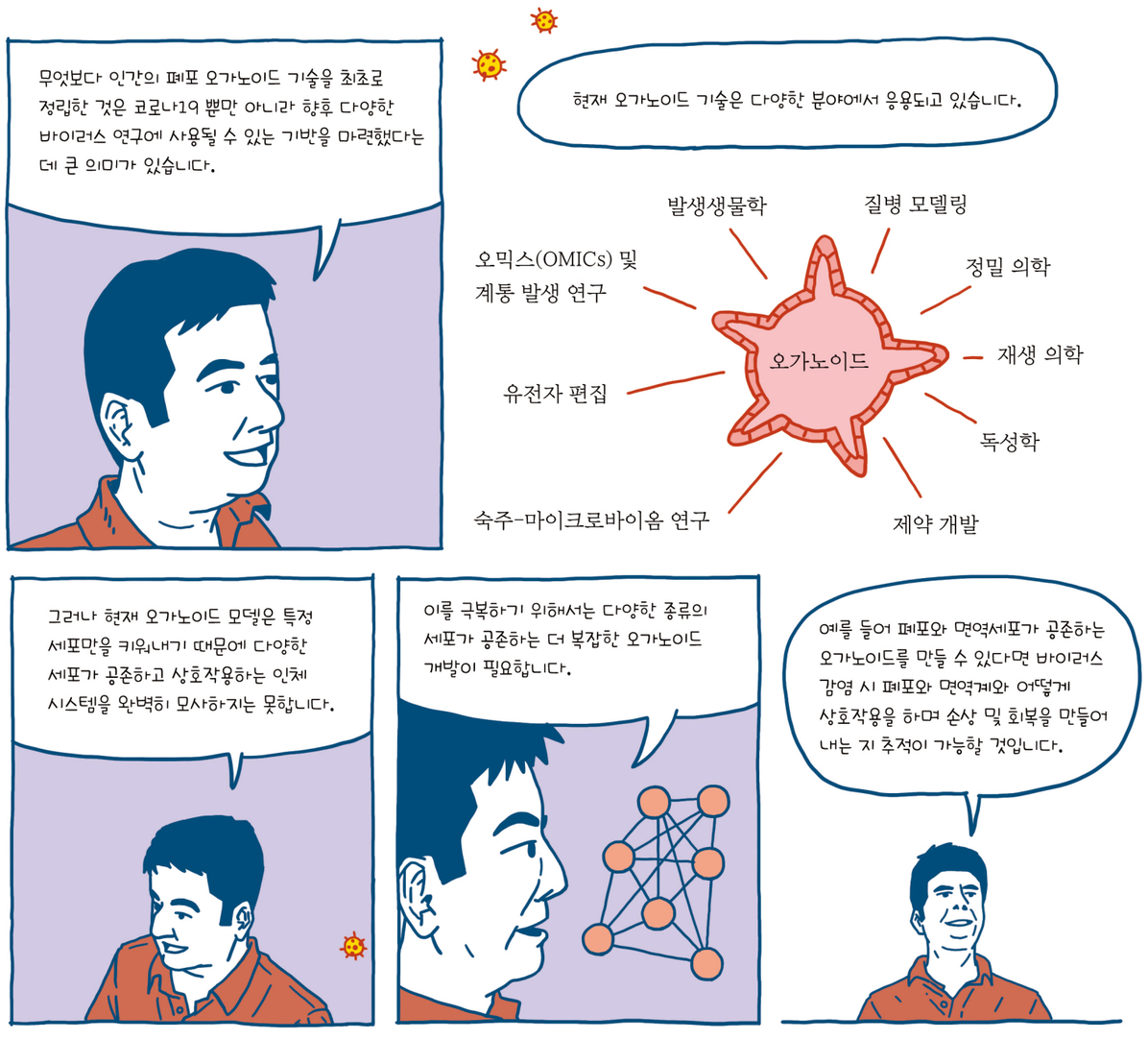


(도표) 감염 후 첫날 폐포 오가노이드에서 바이러스 복제가 활성화 되는 것을 볼 수 있다.

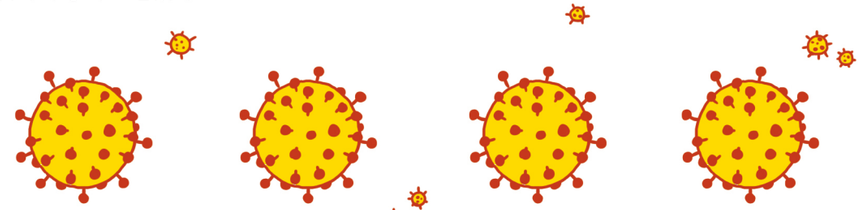
그 결과 폐포 오가노이드는 코로나19 바이러스에 노출되면 6시간 내 급속한 바이러스 증식이 일어났고, 하루가 지나면 폐포의 선천적 면역반응이 활성화되어 폐포 세포와 바이러스간에 상호작용이 활성화된다는 것을 알아냈다.



또한 3일이 지나면 더 이상 바이러스를 제어하지 못하고 폐포의 특성을 잃어버리거나 사멸하는 세포들이 나타났다. 코로나19 바이러스 입자 하나가 하나의 세포를 감염시키는 데 충분할 수 있다는 감염의 양적 특성도 확인할 수 있었다.



코로나19와의 싸움에서 빠른 백신 개발과 접종에 성공하며 인류는 마침내 판데믹의 긴 터널을 지나는 듯했지만, 변이의 등장으로 상황은 다시 안갯속에 놓이고 말았다.



학술적 명칭	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617.2
WHO 명칭	알파	베타	감마	델타
최초 보고된 국가	영국(2020년 9월)	남아프리카 공화국 (2020년 5월)	브라질(2020년 11월)	인도(2020년 10월)

<코로나19 바이러스 주요 변종들>

판데믹의 시대를 거치며 인류는 이 흐름의 끝에서 어떤 진화의 풍경을 보게 될까요? ■

최규하 교수 *Kyuha Choi (2017 SUHF Fellow)*

식물의 교차 조절 유전자를 찾아내다

HIGH CROSSOVER RATE1 encodes PROTEIN PHOSPHATASE X1 and restricts meiotic crossovers in Arabidopsis

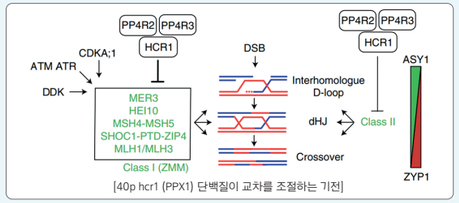
감수분열 중 부모로부터 온 상동 염색체가 섞이는 교차 현상은 생명체의 유전적 다양성을 늘리는 중대한 과정이다. 교차 현상에 대한 이해는 생명체를 효율적으로 육종하는 기술의 기반이 된다. 상동 염색체 사이 교차 수가 1-3개로만 제한적으로 일어나는 현상은 육종 분야에서 오랫동안 해결해야 할 문제점이었다.

포항공대 생명과학과 최규하 교수(2017 SUHF Fellow) 연구진은 영국 케임브리지대학 헨더슨 연구진과 함께 애기장대에서 교차율이 높아지는 돌연변이들을 발굴했다. 이 중 한 돌연변이체 연구를 통해 단백질 인산가수분해효소 X1 (Protein Phosphatase X1, PPX1)이 교차 수를 억제한다는 것을 밝혀냈다.

연구진은 유전학적 스크린(genetic screen) 방법을 이용, 종자에서 발현하는 두 가지 색깔의 형광 단백질 유전자들을 염색체 상에 서로 다른 위치에 삽입하고 무작위 돌연변이를 일으킨 뒤 둘 사이 교차율을 측정하는 방법으로 교차율이 높은 돌연변이체들을 효과적으로 찾아냈다. 이번 연구에서는 발굴한 돌연변이체 중 hcr1 (high crossover rate 1)의 교차 수 증가 표현형이 어떤 유전자에서 기인했는지 파악했다.

유전체 서열 분석 결과 hcr1은 단백질 인산가수분해효소를 암호화 하는 PPX1유전자의 돌연변이였다. 연구진은 gene silencing기법을 개선하여 감수 분열 중 PPX1 발현을 낮춘 meiMIGS-PPX1-PPX2 개체를 만들어 hcr1과 유사하게 교차율이 높아지는 현상을 확인했다. 이후 연구진은 PPX1이 식물에서 교차를 일으키는 주요 교차 경로(class I crossover)에 관여하는 것을 밝혔다.

최규하 교수는 '이번 연구는 유전학적 방법으로 새로운 교차 억제 인자들을 찾는 과학적 발견과 함께 이를 활용하여 다양한 식물의 육종 연한을 단축할 수 있는 새로운 육종 방법을 제시했다' 고 말했다. 연구 결과는 국제학술지 「네이처 플랜츠 *Nature Plants*」 4월호에 게재되었다 (doi:10.1038/s41477-021-00889-y).



[40p hcr1 (PPX1) 단백질이 교차를 조절하는 기전]

Meiotic crossover of homologous chromosomes is a significant process to increase genetic diversity. Understanding crossover is the basis of the efficient breeding of living things. However, the limited number of crossovers between chromosomes has been a long-standing problem in breeding.

Kyuha Choi at POSTECH (2017 SUHF Fellow) and I.R Handerson at Cambridge University in the U. K. discovered mutants with high crossover rates in Arabidopsis, which found that the protein phosphatase X1 (PPX1) represses crossover.

Using genetic screening, the researchers effectively selected mutants with high crossover rates. They inserted two fluorescent genes expressed in seeds at different locations on chromosomes. They measured crossover rates between fluorescents introducing random mutations. The study identified the gene responsible for the phenotypes of the high crossover rate 1 (hcr1) mutant.

The result of the genome-wide analysis revealed that hcr1 is a mutation of a gene that encodes protein phosphatase. Researchers designed meiMIGS-PPX1-PPX2 to decrease the expression of PPX1 during meiosis using an improved gene silencing method. They discovered that PPX1 involves class I crossover, the major pathway of plant crossovers.

The findings were published in the April issue of 「Nature Plants」 (doi:10.1038/s41477-021-00889-y).

강찬희 교수 *Chanhee Kang (2017 SUHF Fellow)*

오토파지와 세포 노화 간의 관계를 밝히다

Coordinate regulation of the senescent state by selective autophagy

노화를 연구할 때 빠지지 않는 개념이 세포 노화(senescence)와 오토파지(autophagy)이다. 세포 노화는 정상세포가 스트레스를 받아 세포 분열을 멈추는 현상이다. 오토파지는 세포 내 단백질을 포함한 다양한 물질을 분해하는 대표적 과정이다. 세포 노화와 오토파지 간의 관계는 복잡하다. 오토파지가 세포 노화를 억제한다는 연구와 세포 노화에 필요하다는 연구가 둘 다 보고되었기 때문이다.

서울대학교 생명과학부 강찬희 교수(2017 SUHF Fellow) 연구진은 최근 세포 노화와 오토파지의 관계를 규명하기 위하여 새로운 시스템스 분석기법을 개발하고, 오토파지가 선택적 단백질 분해를 통해 세포 노화 항상성을 유지한다는 사실을 발견했다. 연구진은 단백체 분석(proteomics)과 단백질 안정성 프로파일링 기법을 결합하여 오토파지의 선택적 표적을 대규모로 스크리닝할 수 있는 플랫폼(SIP: Selective autophagy substrate Identification Platform)을 개발했다. 연구진은 이 플랫폼을 활용, 노화 세포에서 오토파지에 의해 선택적으로 분해되는 다수의 표적 단백질을 발굴했다.

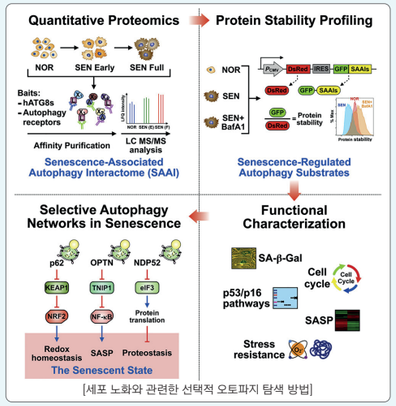
이후 일부 표적에 대해 다양한 유전학적/세포생물학적 분석 방법을 활용하여, 표적 단백질의 선택적 분해가 노화세포의 스트레스 저항성 및 염증 반응에 중요한 역할을 하는 것을 확인했다. 특히 해당 표적 단백질에 대한 오토파지 분해를 억제하면 세포 노화의 특징이 사라질 수 있다는 것을 입증했다. 연구진은 또한 세포 노화가 일어난 사람 퇴행성 관절염 조직에서도 동일한 선택적 오토파지 작용이 일어나는 점도 확인했다.

Cellular senescence and autophagy are the two critical concepts to study aging. Cellular senescence is a termination of the cell cycle in response to various stresses. Autophagy is a regulated process of degrading cellular components. The relationship between cellular senescence and autophagy is complex. It has been reported that autophagy not only inhibits senescence but is also necessary for it.

Chanhee Kang, et. al., at Seoul National University (2017 SUHF Fellow), recently invented a novel system analysis method, showing how autophagy coordinates homeostatic state of senescence by degrading target proteins. They developed the selective autophagy substrate identification platform (SIP) by combining proteomic analysis of autophagy components with protein stability profiling to screen autophagy substrate proteins. Using the platform, the research group found several targeted proteins of selective autophagy in senescent cells.

After genetically/cellularly analyzing the targets, they confirmed that selective autophagy of target proteins plays an important role in modulating stress and inflammation in senescent cells. Especially, the senescent state is regulated by selective autophagy. Equal selective autophagy appeared in in vivo senescent tissue of human osteoarthritis patients.

강찬희 교수는 '이번 연구 결과는 선택적 오토파지 조절을 통해 노화의 주요 원인인 노화 세포의 활성을 제어할 수 있음을 보였다는 점에서 의의가 있으며, 이를 활용하여 효율적인 노화세포 제거에 힘쓸 것'이고, '이번 연구의 플랫폼을 이용하여 노화는 물론, 암의 특이적 조절 기전을 찾는 데도 활용하겠다. 이런 대규모 연구가 가능한 것은 서경배과학재단의 조건 없는 전폭적 지원 덕분이다'라며 다양한 후속 연구를 전망했다. 논문의 공동 제1저자 이영현 석·박사 통합과정 학생은 '연구 수행이 힘들기도 했지만 과학자로서의 치열한 삶을 경험할 수 있는 기회였다. 어려운 문제를 해결하며 노화의 비밀에 한발 더 다가갔다'고 소감을 밝혔다. 다른 공동 제1저자 김재진 석·박사 통합과정 학생은 '첫 논문이었던 만큼 여러 가지 어려운 부분이 많았지만, 강찬희 교수님과 연구실 동료들 덕분에 연구를 마무리하며 많이 성장할 수 있었다'라고 소감을 밝혔다. 서울대학교 생명과학부 김빛내리·김진홍·김종서 교수 연구진과 공동 수행한 이번 연구는 국제학술지 「디벨롭멘탈 셀 *Developmental Cell*」 5월호에 게재되었다(doi:10.1016/j.devcel.2021.04.008).



[세포 노화와 관련한 선택적 오토파지 탐색 방법]

Kang's research shows the way to control the activity of senescent cells, the main contributor of aging, by regulating selective autophagy. His work leads to the opportunity of many follow-up studies to identify cancer-specific mechanisms as well. Yonghyeon Lee, one of the co-first authors, is quoted as saying that 'the research allowed me to experience the challenges of life as a scientist. We solved a hard problem and are now one step closer to the secret of aging.' Another co-first author, Jaejin Kim, said that 'As my first study, I faced many problems but finished the work thanks to Professor Kang and my colleagues, and SUH foundation which supported the research.'

The research was conducted in collaboration with V. Narry Kim, Jin-Hong Kim, and Jong-Seo Kim, and is published in the May issue of 「Developmental Cell」 (doi:10.1016/j.devcel.2021.04.008).

이정호 교수 *Jeong-Ho Lee (2017 SUHF Fellow)*

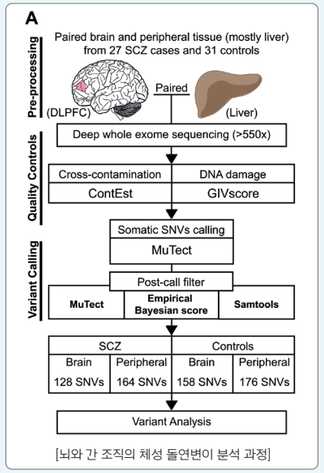
뇌 체성 돌연변이로 난치성 뇌질환의 비밀을 풀다

Unraveling the mechanism of incurable brain diseases by somatic mutations of brain

유전자에 생긴 돌연변이는 경우에 따라 심각한 질병을 일으킬 수도 있다. 유전자 돌연변이는 수정란에서 시작해 몸 전체로 퍼지고 다음 세대까지 이어지는 생식세포 돌연변이와 삶의 어느 시기, 특정 세포에 우연히 나타나는 체성(체세포) 돌연변이로 나뉜다. 체성 돌연변이는 변이가 일어난 세포 수가 적어 일반적인 분석 기법으로는 찾기 어려웠으나, 최근 첨단 유전체 분석 기법으로 체성 돌연변이 검출이 가능해지며 난치성 질환 연구에 새로운 국면이 열리고 있다.

카이스트 의과학대학원 이정호 교수(2017 SUHF Fellow) 연구진은 뇌에서 발생하는 뇌 체성 돌연변이를 연구하며 다양한 난치성 뇌질환의 원인과 치료 방법을 찾고 있다. 최근에는 조현병의 원인이 되는 뇌 체성 돌연변이를 찾아냈고, 난치성 뇌전증을 일으키는 돌연변이를 환자의 뇌척수액에서 검출하는 데도 성공했다.

조현병은 환각, 망상 등 다양한 이상 증상으로 인해 인격이 망가지는 정신 질환이다. 백 명 중 한 명에 발병할 만큼 흔한 질병이지만 그 원인은 명확히 밝혀지지 않았다. 연구진은 뇌 체성 돌연변이가 조현병에 관여한다고 가정, 조현병 환자의 뇌 조직을 전장 엑솜 유전체 서열 분석 기법(Whole-exome sequencing)으로 분석해 신경 회로에 중요한 유전자에 발생한 돌연변이를 찾아냈다. 연구진이 발견한 돌연변이는 뉴런과 뉴런 사이를 연결하는 시냅스에 이상을 일으켰다. 연구는 2월 「생물 정신의학회지 *Biological Psychiatry*」에 게재되었다(doi:10.1016/j.biopsych.2021. 01.014).



[뇌와 간 조직의 체성 돌연변이 분석 과정]

뇌전증은 뇌에서 발생한 비정상적인 전기 신호로 발작이 반복되는 질환이다. 연구진은 약물로 치료되지 않는 뇌전증의 원인을 뇌 체성 돌연변이에서 찾은 이후로(doi:10.1038/nm.3824) 꾸준히 뇌전증 유발 뇌 체성 돌연변이 연구를 진행해왔다. 이번 연구에서는 디지털 중합효소연쇄반응(digital droplet PCR)을 이용, 환자의 뇌척수액에서 극미량의 뇌 체성 돌연변이를 검출하는 데 성공했다. 이번 연구 성과로 환자에게 부담이 적은 방식으로 돌연변이를 진단하고 병의 예후를 확인할 가능성이 생겼다. 연구는 4월 「신경학회보 *Annals of Neurology*」에 실렸다(doi:10.1002/ana.26080).

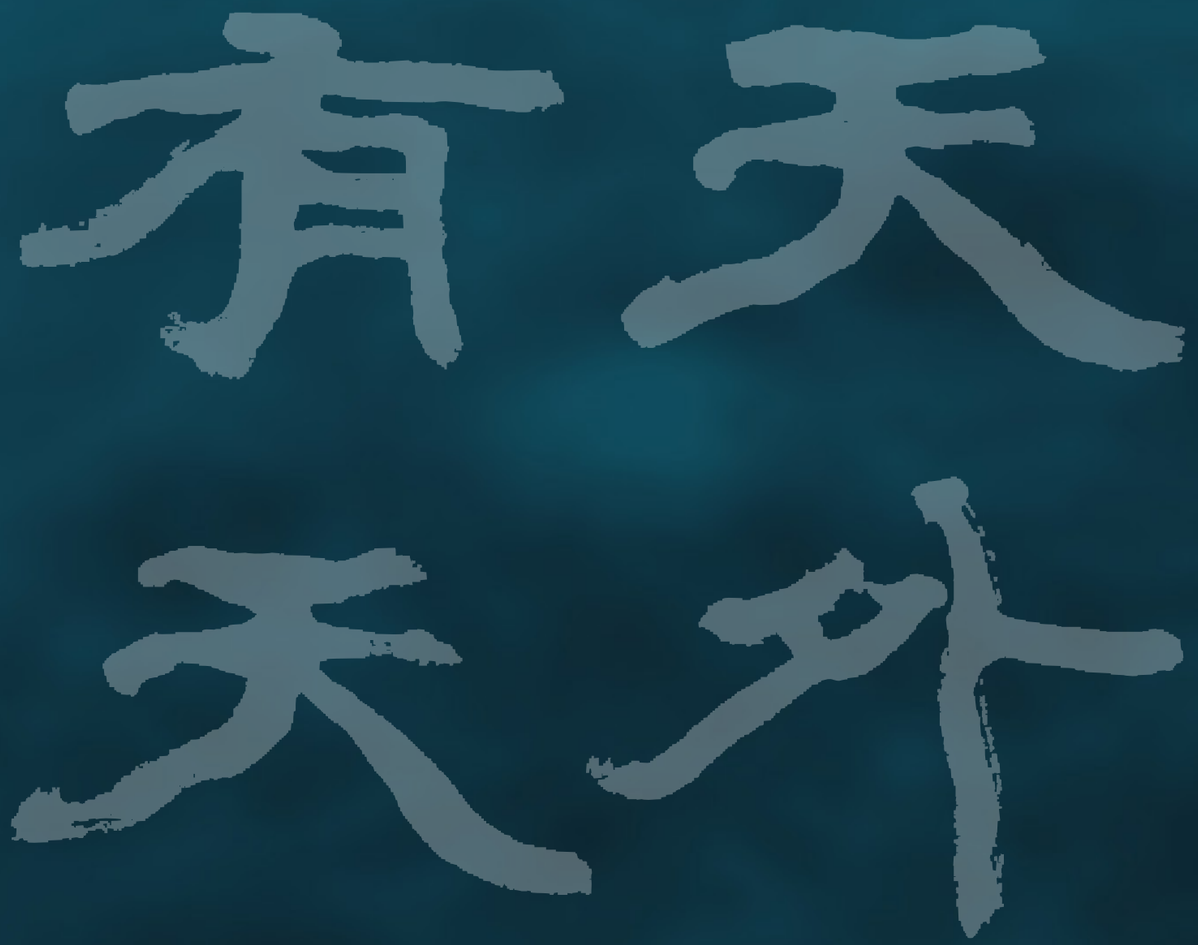
이정호 교수는 '서경배과학재단 도움으로 연구실이 뇌 체성 돌연변이 분야를 개척한 세계적 선두 그룹이 된 점이 자랑스럽다. 재단에 매우 고맙다'며, '꾸준히 난치성 뇌질환을 연구하여 지금의 연구가 10년 후 환자에게 직접 도움이 되는 모습을 보고 싶다'고 밝혔다.

Jeong Ho Lee at KAIST is studying somatic mutations in the brain to look for causes and treatments for various incurable brain diseases. They have recently found somatic mutations that cause schizophrenia and detected somatic mutations that lead to incurable epilepsy in the cerebrospinal fluid of patients.

A mutation in genes can cause serious diseases in some cases. Genetic mutations are classified as germline and somatic mutations. The former begins with fertilized eggs and spreads throughout the body and the next generation, while the latter appears at certain cells by accident during their lives. Somatic mutations have been difficult to detect with conventional analytic techniques due to the limited number of mutated cells. But recently, advanced genomic analysis provides a way to identify somatic mutations, opening a novel phase in the study of incurable diseases.

Schizophrenia is a mental disorder that ruins personalities with symptoms such as hallucinations and delusions. It is a disease that affects one percent of the population, yet the cause is not clear. Hypothesizing somatic mutations are involved in schizophrenia, the researchers analyzed the brains of patients with whole-exome sequencing. They found mutations in genes contributing to neural circuits. The mutations damaged synaptic activities between neurons. The research was published in the February issue of 「Biological Psychiatry」 (doi:10.1016/j.biopsych.2021.01.014).

Epilepsy is a disorder causing repeated seizures resulting from abnormal electrical signals in the brain. Since they found the cause of epilepsy, which is incurable by drugs (doi:10.1038/nm.3824), they have studied somatic mutations that cause epilepsy. Using digital droplet PCR, they succeeded in detecting traces of somatic mutations in the cerebrospinal fluid of patients. The outcome of the research made the possibility of new diagnoses that are less invasive to patients. The study was published in the April issue of 「Annals of Neurology」 (doi:10.1002/ana.26080).



SUHF Column

과학자는 탐험가다
이진우 교수(포스텍 인문사회학부)

하늘 밖의 하늘을 꿈꾸며
이성민(윤기준 교수 연구실)

천외유천의 백신 개발
이정환(강찬희 교수 연구실)

하늘 밖 하늘을 향하는 젊은 과학자들의 만남
이진수(이유리 교수 연구실)

SUHF Column

이진우 포스텍 인문사회학부 교수
Jinwoo Lee
Professor at POSTECH, Department of Humanities and Social Sciences

과학자는 탐험가다

혁신적 연구로 새로운 진리를 발견하는 과학자는 종종 탐험가에 비유된다. 콜럼버스의 신대륙 발견이 말해주는 것처럼 새로운 시대는 항상 새로운 땅을 발견함으로써 시작된다. 공간과 시간을 뛰어넘는 보편적 진리를 탐구하는 과학은 언뜻 확고부동한 토대 위에서 움직이는 것처럼 보이지만, 과학은 언제나 새로운 영역을 개척한 선구적 과학자들의 모험 덕택에 비약적으로 발전해왔다.

과학적 탐구는 탐험이다. 어떤 학문을 깊이 파고들어 연구하는 '탐구'가 어떤 점에서 탐험과 닮은 것일까? '탐험'은 어떤 미지의 지역을 찾아가서 조사하기 위해 위험을 무릅쓰는 행위이다. 과학자가 정상적인 패러다임에 안주하지 않고 새로운 세계, 새로운 미래를 찾아 위험을 감수할 때 비로소 탐험가가 된다. 위험한 모험을 하지 않고서는 결코 새로운 대륙을 발견할 수 없다.

눈에 보이는 하늘 밖에 또 다른 하늘이 있다는 '천외유천(天外有天)'은 과학적 탐험가의 이정표다. 우리가 이미 알고 있어 익숙한 것에 안주하는 사람은 결코 새로운 것을 보지 못한다. 그렇다면 과학적 탐험가에게 가장 필요한 것은 무엇일까? 탐험가에게 첫 번째로 필요한 것은 '열린 마음'이다. 내가 익히 알고 있는 것이 다가 아닐 뿐만 아니라 틀릴 수도 있다는 비판적 인식은 낯선 것에 대한 호기심을 불러일으킨다.
과학적 탐험가에게 필요한 두 번째 덕성은 낯선 미지의 땅을 견뎌낼 수 있는 '용기'이다. 낯선 것을 두려워하는 사람은 결코 익숙한 고향을 떠나지 못한다. 안전한 육지를 떠나 변화무쌍한 대양으로 나가지 않고 어떻게 새로운 대륙을 발견할 수 있겠는가? 이제까지 통용된 진리와 지식에 익숙한 사람은 새로운 진리와 지식을 창조하지 못한다.

끝으로, 과학적 탐험가는 '위대한 건강'을 필요로 한다. 오랜 항해를 견뎌낼 힘, 이상하고 수상쩍은 것과 정면으로 마주할 힘이 있어야 새로운 대륙을 발견한다. 콜럼버스가 바깥의 대양을 항해했다면, 과학적 탐구자는 지식의 대양을 항해한다. 우리가 알고 있는 대륙이 사실 우리가 아직 알지 못하는 미지의 대양 속 섬에 불과하다면, 우리는 일단 육지를 떠나야 한다. 과학자는 새로운 콜럼버스다.

Scientists are Explorers

People often draw an analogy between explorers and scientists who find new truths from innovative research. A new era always begins with the discovery of new land, as we know from the case of Christopher Columbus and the discovery of the New World. As a discipline of investigating common truths that transcend space and time, science may at a glance seem to be built on a solid and strong foundation. But what enabled breakthroughs in science was the adventures of pioneering scientists who broke new ground.
Scientific investigation is exploration. What does this investigation, an act of studying a discipline in depth, have in common with exploration? 'Exploration' is about taking risks to visit unfamiliar spaces to learn something new. Scientists become true explorers when they decline to settle for the established paradigm, when they are willing to take risks to find a new world, and a new future. Without some element of danger or risk, you might never have a chance to land in a new world.
This philosophy of 'Seeing the sky beyond the sky' means you will find unlimited space beyond what you can see and should become the North Star that guides scientific explorers. Those who are satisfied with what's familiar and already known can never uncover that which is new and exciting. But if this is true, then what is it that these scientific explorers need most? First, we need 'open mindedness', and a willingness to admit that what you already know is not everything: critical thinking and a belief that you can be wrong leads to curiosity.
The second quality required for scientific explorers is 'courage' to endure the unexpected challenges of a strange and unknown land. Those who are afraid of unfamiliarity cannot leave their home. How can you reach a new continent without leaving your safe place and sailing out to the ever-changing ocean? Those comfortable with the prevailing dogmas cannot attain new truth or knowledge.
And finally, scientific researchers should maintain what I call 'great health.' They need the stamina to continue their long voyage, and face what's strange and mysterious before setting foot on the soil of new land. The journey will surely not be easy. But like Columbus, who once set out to navigate the ocean, scientific explorers traverse an ocean of knowledge. If the continent that we know is merely an island floating on an uncharted ocean, we should leave the land first for new discoveries. Scientists are our new Columbuses.

SUHF Column

이성민(윤기준 교수 연구실)

하늘 밖의 하늘을 꿈꾸며

모든 생명의 근원, 그 시작점을 연구하고 그곳에서부터 출발한다는 것은 하늘 밖의 하늘을 염두에 두고 수많은 시행착오를 겪으며 결국에는 도달해내는 거룩한 이상향이다. 발생학은 생명의 출발을 다루는 분야이다. 그래서 더 신비롭고 무한한 가능성을 지닌다.

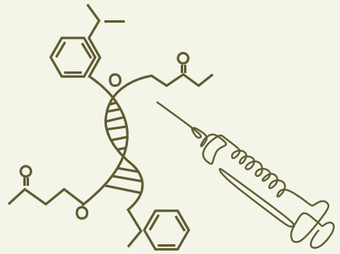
간단히 말해서, 발생학이란 하나의 수정란이 수많은 개수와 종류의 세포로 분열하고 분화하는 과정을 유전자와 분자 단위에서 설명하고자 하는 학문이라 할 수 있다. 우리 연구실은 이 중에서도 신경줄기세포에서 비롯되는 신경세포와 신경교세포로의 분화, 그리고 이들 간의 상호작용에 대해 유전자를 통한 분자적 접근을 통해 아직 밝혀지지 않은 생명의 신비라는 매듭을 하나씩 풀어나가고 있는 중이다.
한번은, 지도교수님께서 연구를 통해 RNA의 아데노신 염기에 메틸기를 달아주는 'Mettl14'이라는 효소의 결손이 신경발생의 지체를 야기하여 생쥐가 태어난 후에 얼마 가지 못해 죽게 된다는 것을 밝힌 적이 있다. RNA 상의 화학적 수식(chemical modification)의 변화 때문에 신경발생과정에 문제가 일어난다고 밝힌 것은 기존의 유전자 자체에서 일어나는 '유전학적'인 문제 그리고 히스톤 단백질과 DNA의 화학적 수식의 변화로 인한 '후성유전학적'인 문제와는 별개가 되는 '후성전사체학적(epitranscriptomic)' 문제의 새로운 지평을 여는, 그야말로 천외유천의 발견이라 말할 수 있다.

예로부터 하늘은 민심이었고, 민심은 곧 천심이었다. 하늘은 우리에게 창조의 근원이며 출발점인 것이다. 그러므로 우리가 연구하는 발생학은 모든 시작의 출발점인 하늘과 그리고 마지막 결정체인 하늘 밖의 하늘에 관한 가능성으로 향하는 길이다. 그 길을 함께 걷는 연구자로서 나는 날마다 하늘 밖의 새로운 하늘을 꿈꾼다.

SUHF Column

이정환(강찬희 교수 연구실)

천외유천의 백신 개발



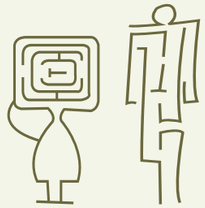
7월 19일, 영국이 마스크를 벗었다. 비록 일일 COVID19 확진자 수는 3만명에서 줄어들지 않고 있지만, 이미 성인의 근 90%가 백신 1차 접종을 받았고, 2/3에 달하는 이들이 2차 접종까지 완료했기 때문이다. EU 내 독일, 프랑스, 벨기에 등 대부분의 주요국에선 접종률이 50%가 넘었고, 미국도 성인의 6할 가까이 백신 접종을 완료했다. 한국의 경우 최근 접종률 30%에 도달했다.

2019년 말 감염이 시작된 SARS-Cov-2에 대한 백신이 이처럼 1~2년만에 개발·보급된 것은, 2017년 미국을 덮친 지카바이러스의 백신이 아직도 임상에 머무른 것과는 천양지차다. 이러한 혁신에는 생명공학 연구자들의 도전과 더불어 이를 뒷받침하는 각국의 지속적인 지원이 큰 역할을 했다. 특히 기존의 백신과 궤를 달리하는 '플랫폼화'된 개발, 생산 방식으로 백신의 새 지평을 열었다고 평가 받으며 주목 받은 mRNA 백신의 경우, 국내에서는 지난 6월 이제 막 개발을 지원하려 'K-mRNA 컨소시엄'을 출범했다. 사실 국제적으로는 이미 2005년 인공 mRNA를 면역 체계를 피해 세포에 주입할 수 있는 방법이 발견된 이래로 기존 백신을 뛰어넘으려는 연구자들의 끊임없는 도전을 장기적인 투자로 뒷받침하여 이번 화이자, 모더나 백신의 성공을 이뤄낼 수 있었다.

'천외유천(天外有天)'이라는 말이 있다. 당대(唐代) 돈황곡(敦煌曲)의 하만자(何滿子) 중 '하늘의 끝에 닿고자 하면 또다시 하늘이 있다(欲到天边更有天)'는 구절에서 유래된 말로, 지식의 영역이 지속적으로 확장되어야 함을 의미한다. 서두에 언급한 국가들의 면면을 살피면, 기존 백신의 한계를 뛰어넘고자 하는 연구자들에게 아낌없이 투자한 끝에 백신 개발을 성공하여 높은 백신 접종률을 이뤘음을 알 수 있다. 가히 '천외유천'의 의미를 이해하고 실행에 옮겼다 하겠다. 자체 개발 백신이 없는 우리나라에서는 7월부터 백신 수급의 문제로 접종률이 좀처럼 증가하지 않고, 최근에는 확진자 2천명이라는 '유례없는 수치'에 봉쇄 직전 단계의 방역 수칙을 시행하고 있다. 당시(唐詩)의 구절이 지금도 우리에게 울림을 주는 이유다.

SUHF Column

이진수(이유리 교수 연구실)



하늘 밖 하늘을 향하는 젊은 과학자들의 만남

SUHF에서 마련한 'science meeting'에 감사 드린다. 교수님들뿐만 아니라, 참여한 동반 학생 및 포스닥 연구원들에게도 매우 뜻 깊은 시간이었다. 오래간만의 학회 자리에서의 발표여서 매우 떨리고 설레는 마음에 참석했던 것 같다. 동반 학생 및 포스닥들은 2박3일의 일정 동안 커뮤니티를 만들어서 자연스럽게 단톡방까지 만들었다. 사실 어느 학회를 참석해도 그곳에서 이런 커뮤니티를 만드는 것은 쉽지 않은 일이다. SUHF science meeting 특유의 편안하고 모든 것을 공유하고자 하는 분위기가 학생들에게도 잘 전달되었다고 생각한다. 재단 관계자는 그룹의 워크샵이 열리면 지원할 것도 약속했다. 조만간 꼭, 학생들끼리 자유롭게 토론하고 의견을 주고받는 장을 마련할 계획이다.

과학자가 자신만의 하늘을 깨기 위해서는 이렇게 만들어진 커뮤니티가 큰 자산이 된다고 생각한다. 오늘의 인연은 연구의 동업자 혹은 귀중한 어드바이저가 연결될 수도 있을 것이다. 특히, 이번 SUHF science meeting을 통해 만난 연구실의 학생들은 훗날 독립적인 연구자가 되었을 때 SUHF라는 하나의 인연으로 묶일 든든한 동료를 얻었을 것이다. 나 역시 비록 다른 분야이긴 하지만, 다른 시각에서 조언해줄 수 있는 믿음직한 친구들을 얻었다. 다시 한번 science meeting을 주최해주신 서경배과학재단에 감사인사를 전한다.

하늘 밖의 하늘을 여는 서경배과학재단

'우리가 보는 하늘 밖에 무궁하게 열린 세계가 있습니다'

생명과학 분야 신진 과학자의 연구를 지원하는 서경배과학재단은
혁신적 연구자를 발굴하여 세계적인 과학자로 육성함으로써 인류의 발전에 공헌하고자 하는
아모레퍼시픽 서경배 회장의 원대한 의지를 담아 설립되었습니다.

'100년 가는 순수 과학재단'을 지향하는 서경배과학재단은
신진과학자들이 자유롭게 사고하고 연구 영역을 무궁무진하게 확장하여
'하늘 밖의 하늘'을 열 수 있도록 지속적으로 지원할 것입니다.

SUHF
Suh Kyungbae Foundation

Seeing the Sky beyond the Sky

Chairman Kyungbae Suh established SUHF
to make a meaningful contribution to society, fostering progress by
nurturing world-class scientists involved in innovative research.

The primary pursuit is to lay a foundation of basic science that will spur innovation
for the next 100 years, supporting budding scientists as they expand their research
and open new horizons where even the sky has no limit.

SUHF
Suh Kyungbae Foundation
서울시 용산구 한강대로 100 / 02-319-2990 / www.suhf.org
100, Hangang-daero, Yongsan-gu, Seoul, Republic of Korea /+822-319-2990 / www.suhf.org

》비전 / Visions

- 생명과학 연구자의 혁신적인 발견을 지원하여 인류에 공헌하고자 합니다
  SUHF contributes to humanity by nurturing the next generation of biologists and their innovative discoveries

》핵심 가치 / Key values

- **연구 지향**: 근원적이고 혁신적인 연구를 지향합니다
  Research-oriented: SUHF promotes innovative and fundamental research
- **연구 지원**: 지속적이고 장기적인 지원을 약속합니다
  Research support: SUHF promises long-lasting research support
- **연구 환경**: 창의적이고 자유로운 환경을 보장합니다
  Research environment: SUHF guarantees a creative and free research environment

》신진과학자 연구지원 프로그램 / SUHF Investigator Program

생명과학 분야에서 크고 도전적인(Big and Challenging) 문제를 해결할 신진과학자를 발굴하여 지원합니다
SUHF supports early-stage bio-scientists who solve big and challenging problems

- **지원대상**: 기초 생명과학 연구를 수행하는 국내 신진 과학자
  Eligibility: Early-stage principal investigators performing basic research in bioscience
- **지원규모**: 연간 3명 내외(각 선정자 당 연구비 연간 3~5억원, 5년간 최대 25억원 지원)
  Conditions: Three winners per year
  (Grants between KRW 300 to 500 million per year, up to a maximum 2.5 billion won for 5 years)

》이사회 / Leadership

이사장 *Chairman*	서경배 *Kyungbae Suh*	아모레퍼시픽 회장 *CEO of AMOREPACIFIC*
이사 *Directors*	고규영 *Gou Young Koh*	KAIST 의과학대학원 특훈 교수, IBS 혈관연구단장 *Distinguished professor of GSMSE, KAIST* *Director of the Center for Vascular Research (IBS)*
	김병기 *Byung Gee Kim*	서울대학교 화학생물공학부 교수 *Professor in the Department of Chemical and Biological Engineering, Seoul National University*
	오병하 *Byung-Ha Oh*	KAIST 생명과학과 석좌교수 *Chair Professor of Department of Biological Sciences, KAIST*
	이현숙 *Hyunsook Lee*	서울대학교 생명과학부 교수, 연구처장 *Department of Biological Sciences, Seoul National University* *Dean of Research, Seoul National University*
감사 *Inspector*	이우영 *Wooyoung Lee*	전 태평양제약 사장 *Former CEO of Pacific Pharm*
	임희택 *Hee-Taek Lim*	법무법인 KCL 대표변호사 *Representative Attorney of KCL*

》연혁 / History

2021
- Fellow Meeting: Science 개최 / Fellow Meeting: Science
- SUHF Symposium 2021 개최 / SUHF Symposium 2021
- SUHF Fellow 5기 선정 / 5th SUHF Fellow nominated

2020
- 성실공익법인 지정 / Designation as a Sincere Public Interest Corporation
- SUHF Symposium 2020 개최 / SUHF Symposium 2020
- SUHF Fellow 4기 선정 / 4th SUHF Fellow nominated
  노성훈·이주현·조원기
  Soung-Hun Roh, Joo-Hyeon Lee, Won-Ki Cho

2019
- Fellow Meeting: Science 개최 / Fellow Meeting: Science
- SUHF Fellow 3기 선정 / 3rd SUHF Fellow nominated
  박주홍·윤기준·이유리·이은정
  Joo-Hong Park, Ki-Jun Yoon, Yuree Lee, Eunjung Lee

2018
- SUHF Fellow 2기 선정 / 2nd SUHF Fellow nominated
  김진홍·박현우·우재성·정인경·주영석
  Jin-Hong Kim, Hyun Woo Park, Jae-Sung Woo, Inkyung Jung, Young Seok Ju

2017
- 신진과학자 연구지원 프로그램 시작 / Initiated SUHF Researcher Program
- SUHF Fellow 1기 선정 / 1st SUHF Fellow nominated
  강찬희·김도훈·이정호·임정훈·최규하
  Chanhee Kang, Dohoon Kim, Jeong Ho Lee, Chunghun Lim, Kyuha Choi

2016
- 창립 총회(설립허가: 국립과천과학관 제2016-50-0010호)
  Founding General Assembly
  (Permission: National Gwacheon Science Museum No. 2016-50-0010)

올해 6월 작고한 전 미국 국방장관 도널드 럼스펠드는 세상엔 우리가 '모르는지도 모르는 것'이 있다는 명언을 남겼습니다. 사람들은 자신이 아는 것과 모르는 것이 있다고 생각하지만, 모르는 것 안에도 '모르는 무언가가 있다고 아는 것(unknown knowns)'과 '모른다는 사실조차 모르는 것(unknown unknowns)'이 있다는 뜻이었습니다. 당시 럼스펠드는 뚱딴지 같은 말을 한다고 조롱 받았지만, 그의 말은 지식의 경계 너머를 정확히 포착하고 있었습니다.

기초 과학은 럼스펠드의 '모르는 것도 모르는 것'의 비유가 가장 어울리는 분야입니다. 과학은 인류가 몰랐던 것을 아는 것으로 바꾸는 일이며, 기초 과학은 모르는 줄도 몰랐던 사실을 찾아내는 데서 시작합니다. 누군가 새로운 지식을 밝히면, 다른 사람들이 배우고 또 다른 지식을 낳습니다. 집단의 노력이 기술이 되어 우리 곁에 오면 저 같은 문외한에게도 '잘 모르지만 말은 들어본' 지식이 생깁니다.

서경배과학재단은 큰 질문을 던지고, 긴 시간 동안 도전하여 기어코 인류의 지식을 늘리는 과학자를 찾아 지원하고 있습니다. 갱도를 넓히며 광부의 목숨을 늘리는 카나리아처럼, 아무도 질문하지 않았던 현상을 찾아내어 지식의 경계를 넓히는 과학자야말로 인류에게 소중하기 때문입니다. 여러분이 읽고 있는 프로그램 북 「천외유천」도 그 일의 일환입니다. 수록된 원고를 읽고 과학자의 강연을 들으며, 몰랐던 것조차 몰랐던 지식을 알아가는 즐거움을 함께 느끼셨으면 좋겠습니다.

저에게는 「천외유천」을 만드는 과정이야말로 몰랐던 것조차 몰랐던 일을 알아가는 과정이었습니다. 출판해본 경험도 없을뿐더러, 전문 작가를 섭외하는 일도 처음이었습니다. 저만의 하늘을 찾을 기회를 주신 서경배 이사장님, 과학과 연구에 애정을 담아 글을 써주신 이현숙 이사님, 재단의 신진과학자들과 연구실 구성원, 의뢰를 흔쾌히 받아주신 이진우 교수님과 김명호 작가님, 서툰 시도에도 의지를 북돋아주고 전 과정을 함께 해주신 강승성 사무국장님과 사무국 동료들께 감사 인사를 올립니다.

2021년 8월, 이지아

I want to begin by quoting the Former U.S Defense Secretary Donald Rumsfeld who died this past June. He was famous for talking about "unknown unknowns." That is, among things we don't know, there are the ones we know we don't know (known unknowns) and the ones we don't know we don't know (unknown unknowns). But most people just believe there are things we know and things we don't know. Many people ridiculed his remarks as preposterous, but he captured the essence of what is beyond the boundaries of knowledge.

In fact, his statement lends itself well to the discipline of basic science. Science is about turning what is unknown to humans into something that is known, and the journey begins with discovering unknown unknowns. When someone unearths new knowledge, then others learn and build to expand upon it. Such a collective effort is then translated into a technology that penetrates our lives. Then, it is now something that's "not familiar but heard of," even to laypeople like me.

At the Suh Kyungbae Foundation (SUHF), we find and sponsor scientists who ask big questions and commit themselves to take on challenges over a long period of time to expand our knowledge base. These scientists go beyond being valuable assets to humanity. Just like canaries that save the lives of miners, as they ask questions no one asked and expand the horizons of our knowledge. This program booklet you are reading now, "Seeing the Sky Beyond the Sky," is part of this great endeavor. Reading the manuscripts and listening to the lectures of the brightest minds, I hope you realize the excitement of knowing unknown unknowns.

Our journey to prepare this book afforded me the opportunity to step into this realm of unknown unknowns. Before this project, I had no experience in publishing, and it was my first time contacting and recruiting professional writers. I'd like to express my appreciation to Chairman Kyungbae Suh for giving me a chance to seek what is beyond the sky-and to find it. Also, I send my thanks to Director Hyunsook Lee for writing an article brimming with love for science and research. And of course, I should extend my gratitude to all the promising scientists and lab staff at SUHF, as well as Professor Jinwoo Lee and writer Myeongho Kim who gladly accepted our request. Lastly, I would like to thank Secretary General Seungseong Kang and all my colleagues at the Secretariat for their encouragement and support from start to finish.

Jiah Lee, August 2021

Beyond the Sky
2021. 1st issue

발행일 2021년 8월 28일
발행인 서경배
발행처 서경배과학재단
기획/제작 서경배과학재단 사무국
contact@suhf.org

이 책의 저작권은 서경배과학재단에 있습니다.
책 내용의 전부 또는 일부를 재사용하려면 반드시 사전 동의를 받아야 합니다.

최고의 자유로움을 추구하는 것이 '천외유천'의 큰 뜻이라고 생각합니다. 이러한 최고의 경험을 간직하며 연구하도록 하겠습니다.

서경배재단 신진과학자 1기
서울대 강찬희

'천외유천'
To me, this means that when I've made a scientific discovery, in actuality I've uncovered just the tip of the iceberg; I know very little and have so much to learn. I am just a small child at the beginning of a long journey.

-SUHF 신진과학자 1기 Umass Medical School 김도훈

'天外有天'을 제 분야에서 이뤄내 사회와 인류에 꼭 기여 하겠습니다.
'바랑'을 보는 생명과학자가 되겠습니다.

KAIST 이정호

그 너머에는 또 어떤 재미있는 일들이 있을까요?

임정훈

天外有天
1. 모험 adventure, 미지의 사실을 찾는 과학자의 자세
2. 학문. 기술, 자신보다 뛰어난 사람들이 많다고 인정하며 성장하는 자세 _최무하

제가 새로운 하늘 밖을 연다면, 저의 제자들은 그 밖의 하늘을 볼수있는 교육과 연구를 하겠습니다.
김진홍

AmorE fati,
연구자로써의 운명을 사랑하고,
기백·호연지기를 갖고,
'천외'를 추구하며, 고만을 피하고,
Change! 변화를 기회로!
- 박현우 -

SUHF
Suh Kyungbae Foundation

간극을 통과했을 뿐인데
새로운 세상이 보입니다.
새로운 하늘은 멀리있는 것이 아닌가 봅니다.

우재성

천외유천
저의 내면을 찾아가면서
새로운 세상을 만나게 됩니다
KAIST 정연밍

멀리 보려면
거인의 어깨에 올라야 합니다.
새로운 하늘을 보려면
지금의 하늘을 벗어나야 합니다.

주영석

내가 보는 저 하늘이 세상의 끝이 아니길. 그 밖의 수많은 평행 우주를 매일매일 꿈꾸어 봅니다.

박주홍

천외유천의 철학과
생명과학의 미래를 여는 혜안으로 만드신
서경배 펠로우들이
소중한 인연으로 여기 모였습니다.

KAIST 윤기준

'천외유천'을 바라보며 나아가지만
여러 불확실성에 나조차도 나를 의심할 때
운명을 마주보고 사랑하라며, 긍정으로
낙관주의자라며 격려해 주셔서 다시
힘을 얻었습니다. - 이유리

제 눈에 보이고 인식할 수 있는
한계 너머를 사색하고 꿈꾸며
정진하겠습니다. 아모르 파티!

이은정

어차피 가야할 운명.
두려움 보다 즐거움이
함께 하길 바랍니다.

- 서울대 노성훈 -

새로운 연구가
새로운 세상에 도달하는
길을 열어줄 것으로 믿습니다.
-SUHF Fellow 이주현

여기 SUHF Fellow Meeting에 와,
사람들 속에서 많은 하늘들을 보다.
- KAIST 조원기