

# KSBI-BIML 2026

Bioinformatics & Machine Learning(BIML)  
Workshop for Life Scientists

생명정보학 & 머신러닝 워크샵 (온라인)



## 합성 유전자 회로 설계

나도균 \_ 중앙대학교



**KSBI**  
KOREAN SOCIETY FOR  
BIOINFORMATICS

| 한국생명정보학회



본 강의 자료는 한국생명정보학회가 주관하는 BIML 2026 워크샵을 목적으로  
제작된 것으로 해당 목적 이외의 다른 용도로 사용할 수 없음을 분명하게 알립니다.

이를 다른 사람과 공유하거나 복제, 배포, 전송할 수 없으며 만약 이러한 사항을 위반할 경우  
발생하는 **모든 법적 책임은 행위자 본인에게 있음**을 알립니다.

# KSBI-BIML 2026

## Bioinformatics & Machine Learning (BIML) Workshop for Life Scientists

한국생명정보학회가 주최하는 BIML-2026 동계 Bioinformatics & Machine Learning 교육 워크숍에 여러분을 초대합니다.

BIML 워크숍은 생명정보학 연구자들이 최신 AI바이오 분야의 인공지능 기반 분석 기술과 바이오 데이터 분석 기법을 이론과 실습을 통해 체계적으로 배울 수 있는 전문 교육 프로그램입니다. 2015년에 시작된 BIML 워크숍은 올해로 12년 차를 맞이하며, 국내 생명정보학 분야의 최초이자 최고 수준의 교육 프로그램으로 자리 잡았습니다. 이번 워크숍은 크게 인공지능바이오(AI바이오) 분야와 디지털바이오 분야, 두 분야로 구성됩니다.

AI바이오 분야에서는 생명정보 분석에 폭넓게 응용되고 있는 다양한 인공지능 기반 자료 모델링 기법을 다룰 예정입니다. 특히, 인공지능 심층학습을 활용한 단백질 구조 예측, 유전체 분석, 신약 개발에 대한 이론 및 실습 강의를 진행됩니다.

또한 디지털바이오 분야에서는 단일세포오믹스, 공간오믹스, 멀티오믹스, 메타오믹스에 대한 강의도 마련되어 있어, 연구자들의 분석 역량 강화에 실질적인 도움을 줄 것으로 기대됩니다.

또한 2024년부터 추가된 의료정보 자료 분석을 다루는 강의를 올해도 지속해서 운영하고자 합니다. 이는 최근 의료정보 자료 분석에 관한 연구 수요 증가를 반영한 것으로, 관련 연구를 수행하는 의과학자 및 의료정보 연구자들에게 유용한 지침을 제공할 것입니다.

또한, 올해도 생명정보학 기술의 다양화에 발맞춰 온라인 강좌를 대폭 확대했습니다. 올해는 무료 강좌 10개를 포함한 총 40개 이상의 강좌가 개설되며, 연구 주제에 맞는 강좌 추천과 강연료 할인 혜택도 제공합니다.

BIML-2026는 국내 주요 연구 중심 대학의 전임 교수 및 각 분야 최고 전문가들의 강의로 구성되어 있으며, 기초 이론부터 최신 연구 동향까지 아우르는 심도 있는 교육의 장이 될 것으로 확신합니다.

여러분의 많은 관심과 참여를 기대합니다!

2026년 2월

한국생명정보학회장 류 성 호

# 합성 유전자 회로 설계

합성생물학은 기존에 존재하지 않은 기능을 유전자로 구현하는 학문이며, 유전자 간의 상호작용 네트워크(회로)를 구현하여 AND/OR와 같은 논리 연산 뿐만 아니라 주기성을 보이는 회로 등 다양한 생물학적 기능을 수행하도록 할 수 있다.

본 강의에서는 유전자 발현의 기본 개념과 이를 시뮬레이션하기 위한 수학적 방법을 설명하며, 유전자 회로를 설계하기 위한 다양한 도구 역시 설명하고자 한다. 이를 통해, 유전자 회로를 설계하기 위한 기초 역량을 함양하는 것을 본 강의의 목표로 한다.

강의는 다음의 내용을 포함한다:

- 유전자 및 유전자 발현 기초
- 유전자 회로 소개
- 유전자 회로 설계

\* 강의 난이도: 초급

\* 강의: 나도균 교수 (중앙대학교 융합공학부 바이오메디컬전공)

## Curriculum Vitae

**Speaker Name: Dokyun Na, Ph.D.**



### ► Personal Info

Name Dokyun Na  
Title Professor  
Affiliation Chung-Ang University

### ► Contact Information

Address 84 Heukseok-ro Dongjak-gu Seoul 06974  
Email blisszen@cau.ac.kr

---

### Research Interest

Synthetic Biology, Computational drug discovery

### Educational Experience

2000 B.S. in Life Science, Korea University, Korea  
2002 M.S. in Biochemistry, Korea University, Korea  
2008 Ph.D. in Bioinformatics, KAIST, Korea

### Professional Experience

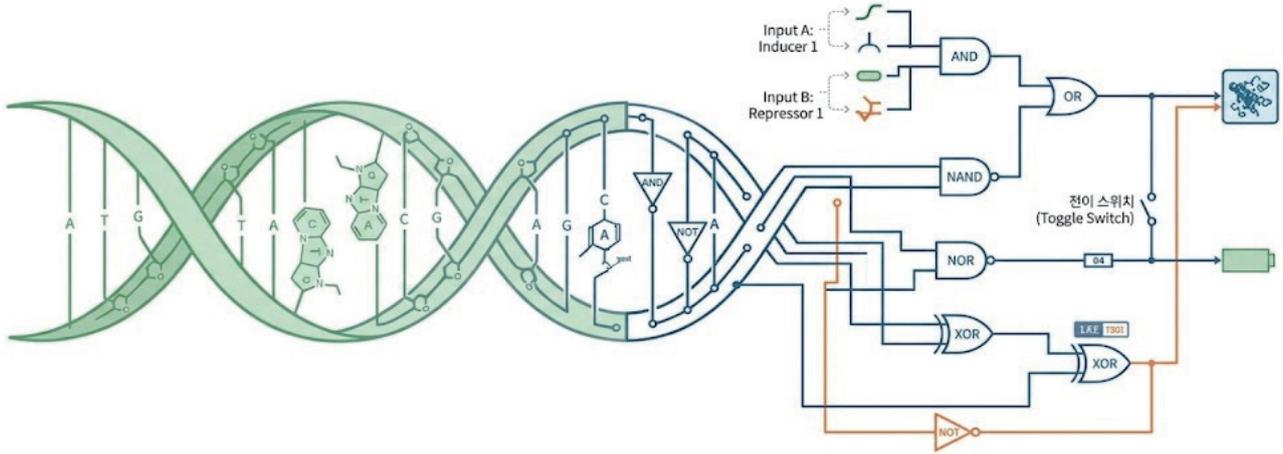
2013-Present Professor, Chung-Ang University, Department of Biomedical Engineering, Korea  
2012-2013 Research Associate, University of British Columbia, Centre for High-throughput Biology, Canada  
2008-2011 Post-doc, KAIST, Department of Chemical and Biomolecular Engineering, Korea

### Selected Publications (3 maximum)

1. Kha Mong Tran, Nuong Thi Nong, Jun Ren, Kangseok Lee, Doheon Lee, Jörg Gsponer, Hyang-Mi Lee\*, Dokyun Na\* (2025) "Genetic 'expiry-date' circuits control lifespan of synthetic scavenger bacteria for safe bioremediation" *Nucleic Acids Research* 53 (14): gkaf703.
2. Jun Ren, Nuong Thi Nong, Phuong N. Lam Vo, Hyang-Mi Lee\* and Dokyun Na\* (2024). "Rational design of high-efficiency synthetic small regulatory RNAs and their application in robust genetic circuit performance through tight control of leaky gene expression" *ACS Synthetic Biology* 13(10) 3256-3267
3. Dokyun Na, Do-Hwan Lim, Jae-Sang Hong, Hyang-Mi Lee, Daeahn Cho, Myung-Sang Yu, Bilal Shaker, Jun Ren, Bomi Lee, Jae Gwang Song, Yuna Oh, Kyungeun Lee, Kwang-Seok Oh, Mi Young Lee, Min-Seok Choi, Han Saem Choi, Yang-Hee Kim, Jennifer M. Bui, Kangseok Lee, Hyung Wook Kim, Young Sik Lee\*, and Jörg Gsponer\* (2023) "A genome-wide multi-layered network model identifies Akt1 as a common modulator of multiple neurodegenerative diseases" *Molecular Systems Biology* e11801

# KSBi-BIML 2026

## 합성 유전자 회로 설계



중앙대학교  
나도균

1

## 강의 순서

- 합성생물학/유전자회로 정의
- 유전자 발현 조절 기초
- 개발된 유전자 회로 및 활용
- 유전자 회로 설계 및 Simulation
- 유전자 회로 개발의 어려움

## 합성생물학 정의

---

**Synthetic** Biology = **합성** 생물학?



3

## 합성생물학 정의

---

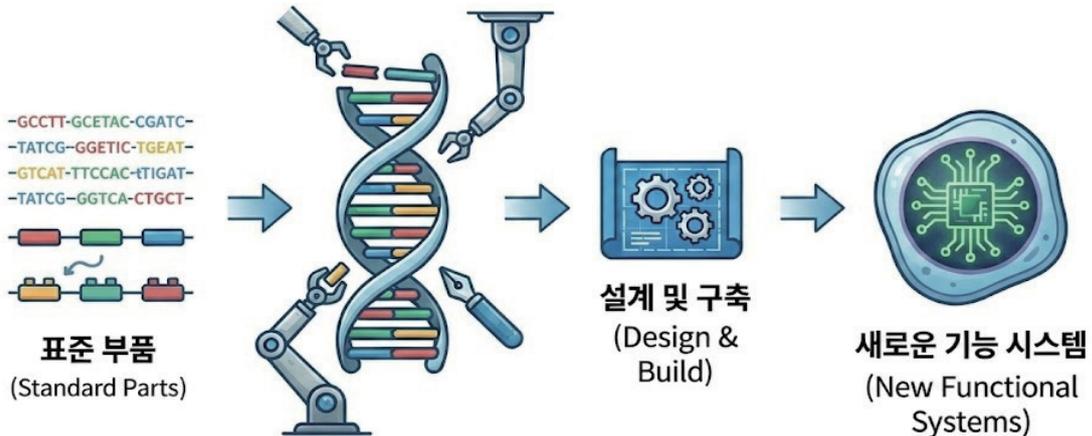
### Synthetic 뜻?

- '합성'의 뜻이 아닌 '**인공적**'이라는 뜻이며, 단순히 인공적이기 보다는, **공학적 관점**에서 구성요소를 결합하여 **생물학적으로 새로운 무언가를 만들어 낸다**는 의미임.
- **[1] 인공적 설계**: 전통적인 생물학이 "생명체는 왜 이렇게 작동할까?"를 연구한다면, 합성 생물학은 "**이런 기능을 하도록 만들려면 어떻게 설계**해야 할까?"를 연구함. 여기서 '합성'은 목적을 가지고 **설계**하고 **구현**한다는 뜻임
- **[2] 공학적인 부품화와 조립**: 컴퓨터의 CPU나 메모리처럼, 생물의 DNA 서열을 표준화된 '부품(Bio-brick)'으로 간주. 이 **부품들을 합성하여(하나로 합쳐서) 새로운 회로를 만드는 과정**이 바로 '**Synthetic**'의 핵심임.

4

## 합성생물학 정의

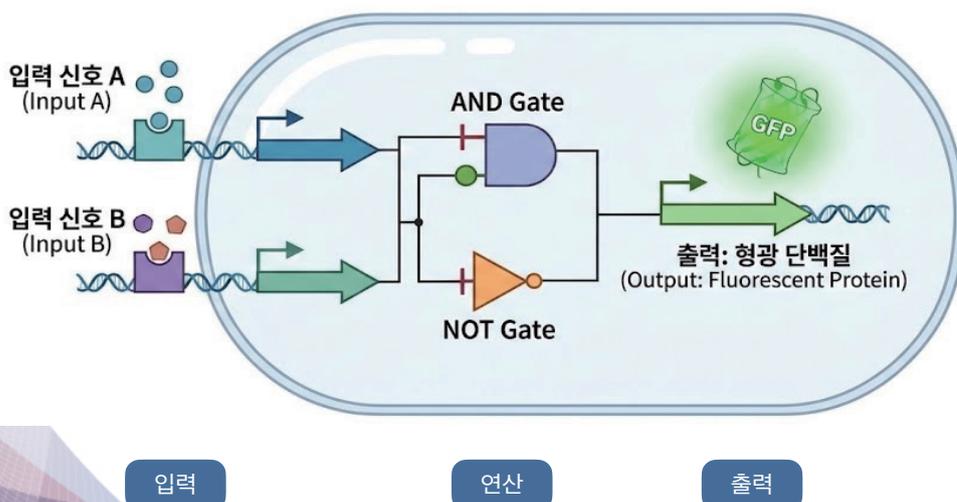
합성생물학은 공학적 원리를 이용해 생명체의 구성 요소(DNA, 단백질 등)를 표준화된 부품처럼 설계하고 조립하여, 자연에 없는 새로운 생물학적 부품, 시스템이나 기능을 만들어내는 학문



5

## 합성유전자 회로 (Synthetic Genetic Circuits)

특정 기능을 수행하도록 공학적으로 설계된 **유전자들의 상호작용 집합**. 마치 컴퓨터의 논리 회로처럼, 여러 유전자가 서로 상호작용하며 생체 내에서 신호 감지, 계산, 논리 처리 등의 복잡한 기능을 수행하도록 설계된 유전자들의 상호작용 시스템



입력

연산

출력

6

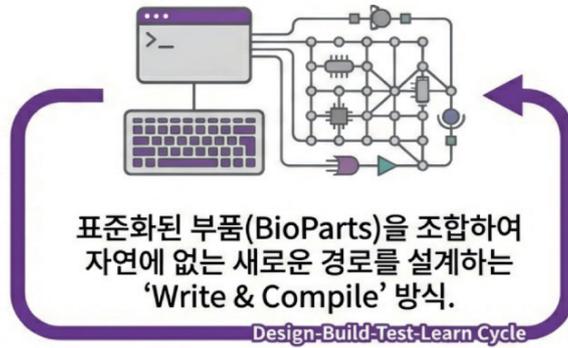
## 기존 유전공학과 차이점

### 유전공학 (Genetic Engineering)



자연계에 존재하는 유전자를 추출하여 이식하거나 수정하는 'Cut & Paste' 방식 (예: 재조합 DNA).

### 합성생물학 (Synthetic Biology)



표준화된 부품(BioParts)을 조합하여 자연에 없는 새로운 경로를 설계하는 'Write & Compile' 방식.

합성생물학은 단순한 형질개선을 넘어, 전체시스템의 설계를 통해 예측 가능한 기능 구현을 지향함.

## 기존 공학적 개념과의 비교

### 공학적 접근

자연계의 생명현상을 설계와 구현이 가능한 '시스템'으로 정의함

### 계층화 (Hierarchy)

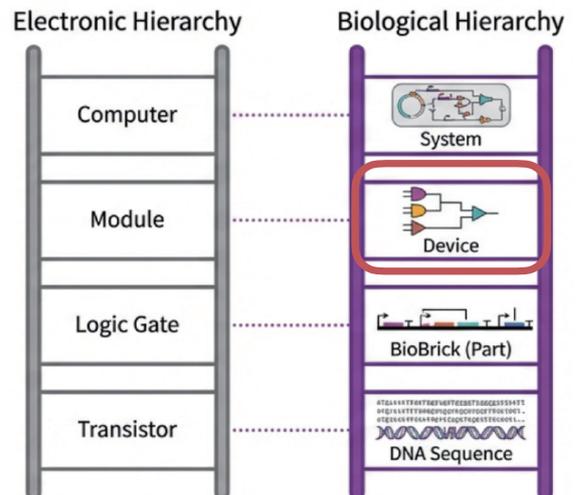
부품(Parts) → 장치(Device/Module) → 시스템(System)으로 계층화

### 표준화 (Standardization)

생물학적인 부품을 표준화하여 모듈을 개발하는데 활용

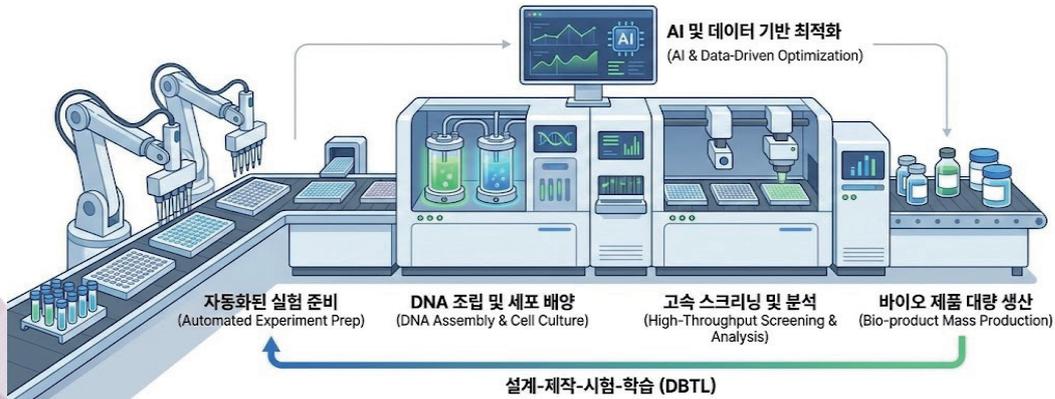
### 모듈화 (Modularity)

각 부품이나 모듈이 독립적으로 작동



## 바이오파운드리(Biofoundry)

- 바이오파운드리는 로봇, AI, 자동화 기술을 활용하여 합성생물학 실험 및 제조 공정을 고속으로 수행하는 첨단 바이오 제조 시설. 이를 통해 바이오 제품의 설계부터 생산까지 걸리는 시간과 비용을 획기적으로 단축할 수 있음.



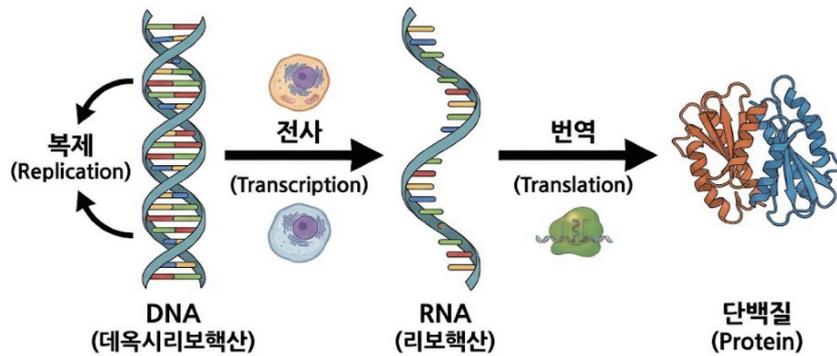
9

## 유전자 발현 및 조절

10

## Central Dogma

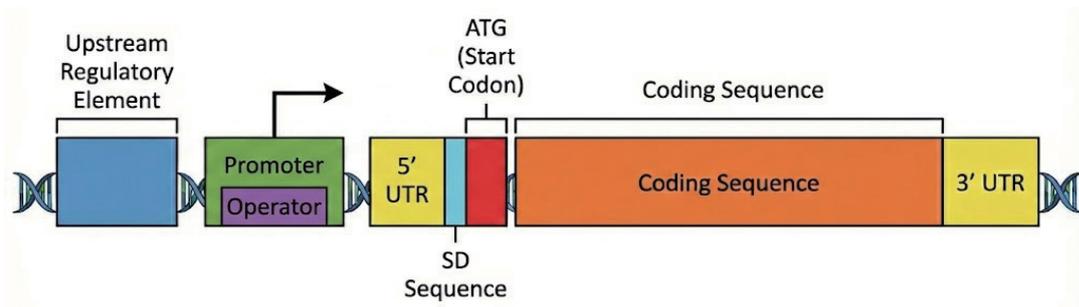
- 유전 정보가 DNA에서 RNA를 거쳐 단백질로 전달되는 생명 현상의 가장 기본적인 과정



11

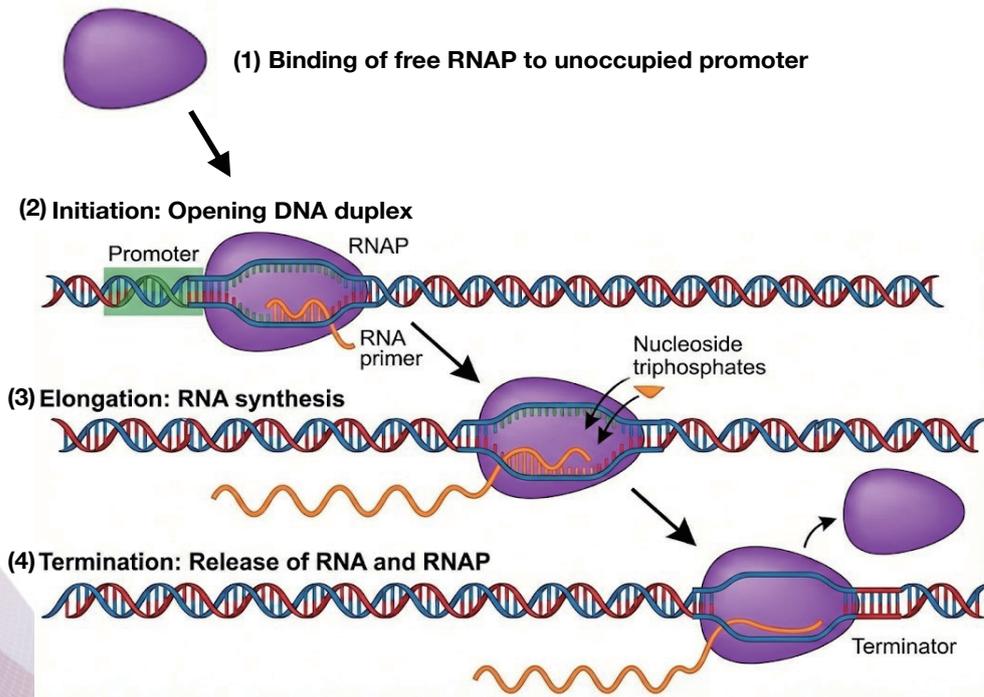
## 유전자의 구조

- 미생물의 유전자는 기본적으로 promoter, 5' UTR, Shine-Dalgarno sequence, ATG (start codon), coding sequence, 3' UTR로 구성되어 있음.



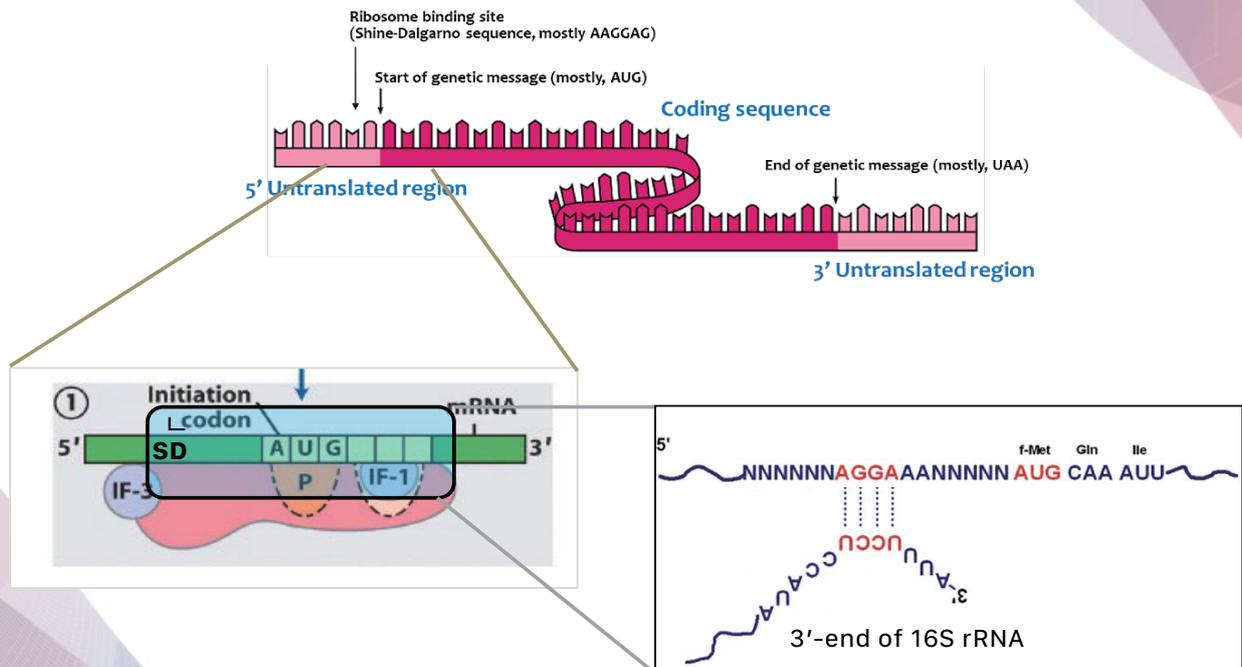
12

## 유전자 발현 단계: Transcription



13

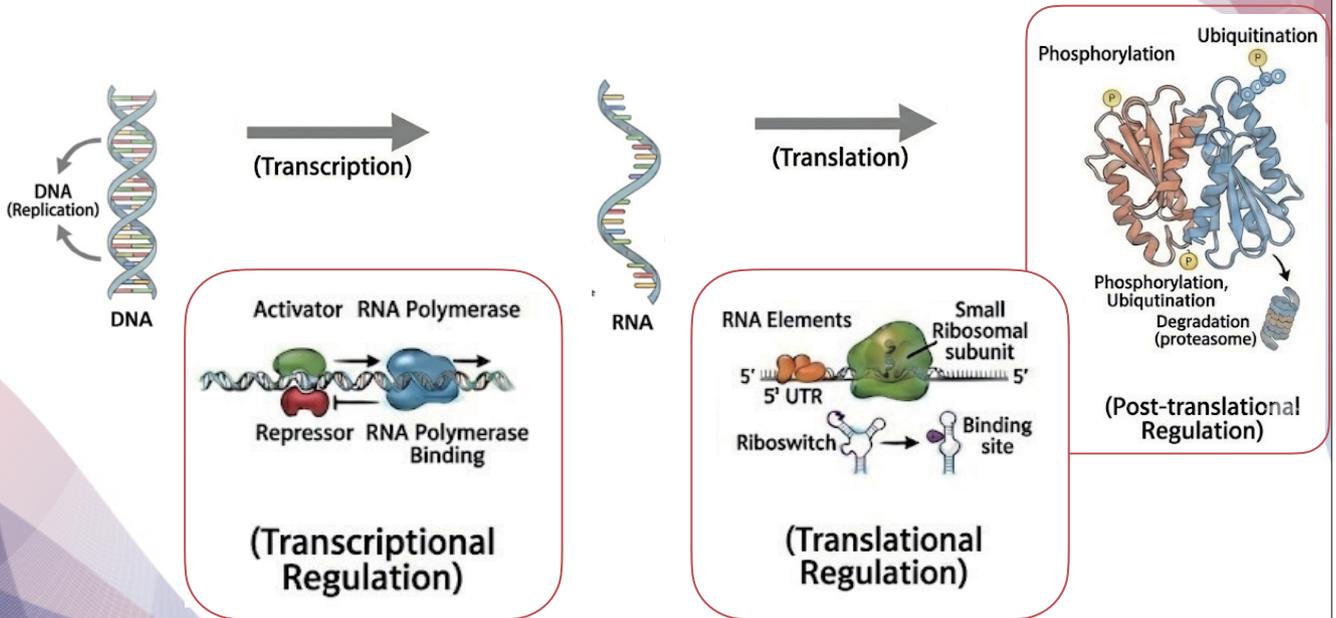
## 유전자 발현 단계: Translation



14

## 유전자 발현의 조절

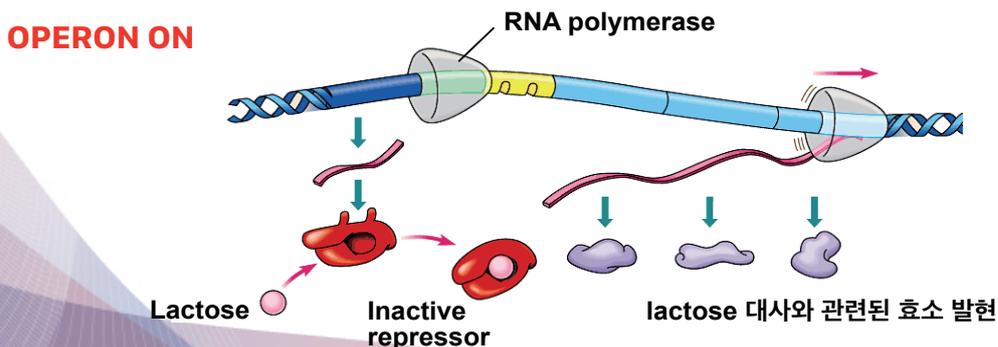
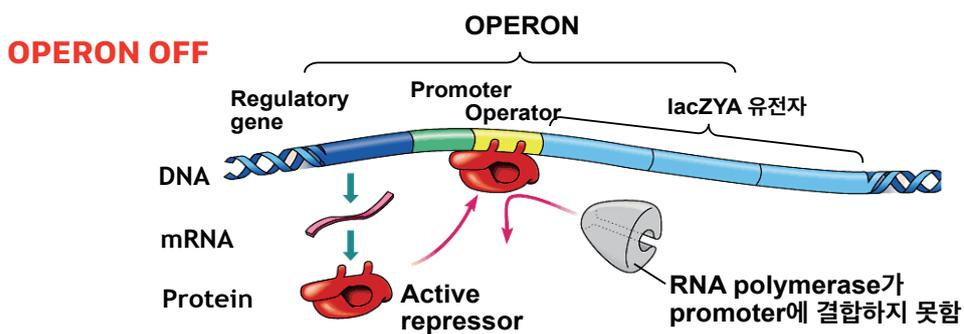
- 세포 내에서 기능을 맡은 단백질은 필요에 의해 만들어지기도, 분해되어 사라지기도 해야하는 조절과정이 필요함.



15

## Transcription 조절: lac operon

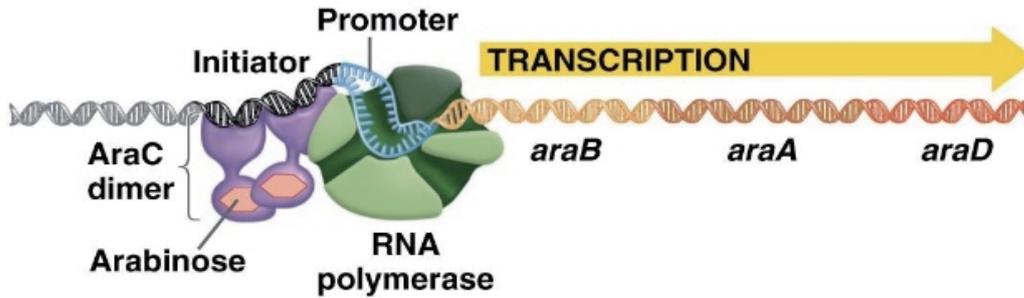
- lac operon은 *E. coli*의 lactose 대사와 관련된 유전자를 포함하며, lactose에 의해 이들 유전자의 발현이 조절되는 시스템



16

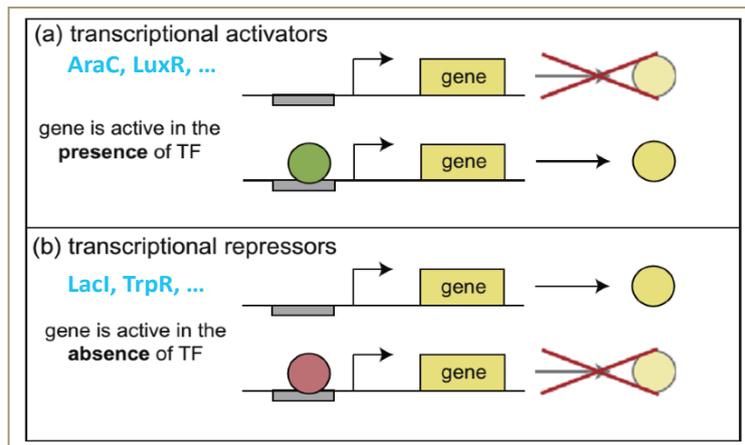
## Transcription 조절: ara operon

- lac operon과 달리, lac operon은 AraC라는 activator에 의해 조절이 되며, AraC는 arabinose가 있을 때 promoter에 결합하여 transcription을 유도함.



17

## Transcription 조절: 다양한 regulators



Ligand	Regulator	Promoter
Lactose	LacI repressor	P <sub>lac</sub>
Tryptophan	TrpR repressor	P <sub>trp</sub>
AHL	LuxR repressor	P <sub>lux</sub>
Arabinose	AraC activator	P <sub>BAD</sub>
No inducer	CI repressor	P <sub>R</sub>
Heat	CI <sup>ts</sup> repressor	P <sub>R</sub>
No inducer	CI activator	P <sub>RM</sub>
Tetacycline	TetR repressor	P <sub>Tet</sub>
:	:	:

18

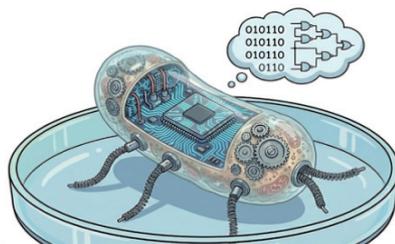
## 합성 유전자 회로

19

### 유전자 회로를 왜 만드는가?

# Cells That Think: The Future of Synthetic Gene Circuits

**Imagine if bacteria could be trained like robots: sensing** their surroundings, **making decisions**, and **executing tasks** all on their own. Thanks to synthetic gene circuits, **this once science fiction idea is now becoming reality.**

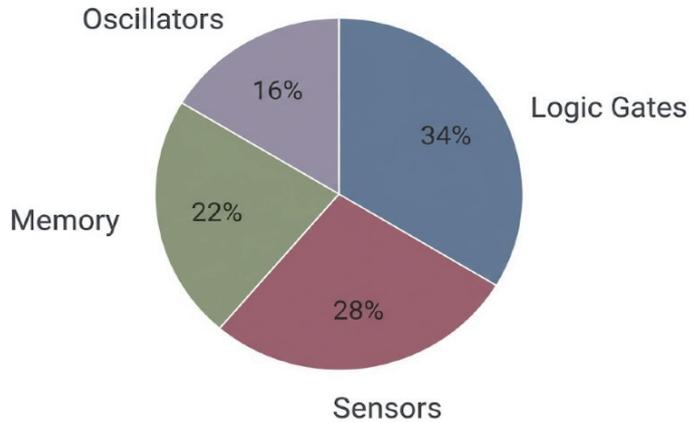


<https://medium.com/@harvardmicrosociety/cells-that-think-the-future-of-synthetic-gene-circuits-18aff631a14c>

20

## 합성 유전자 회로

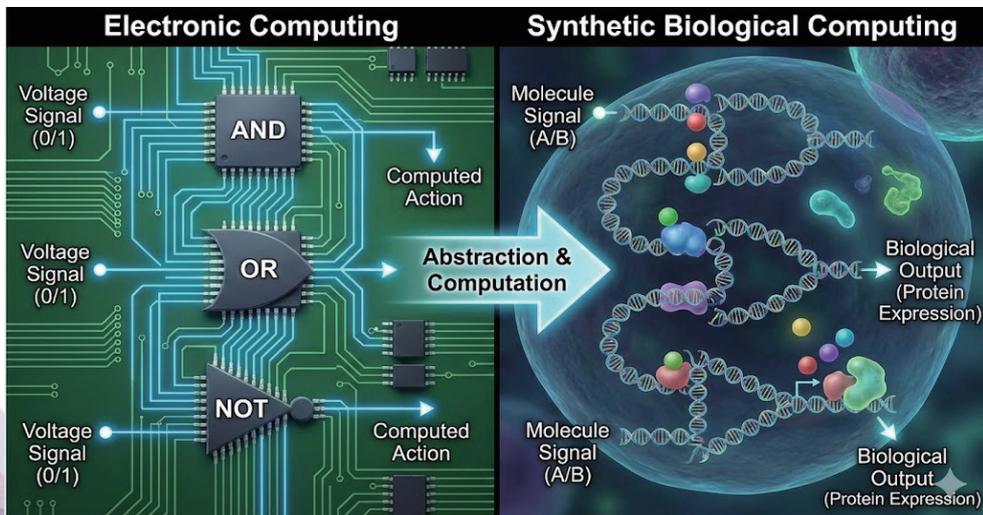
- 2000년 부터 현재까지 다양한 부품(BioParts), 이를 이용한 다양한 기능의 유전자 회로가 개발되었음.



21

## Logic Gates

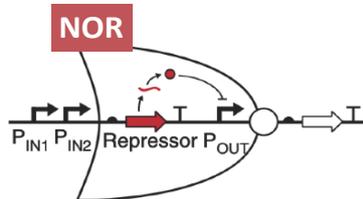
- 합성생물학 연구자들이 논리 게이트(Logic Gate) 구현에 집중하는 이유는 "세포를 프로그램 가능한 생체 컴퓨터"로 만들고자 하며, 이를 위해 필수적인 모듈이기 때문.
- 전자공학처럼 규격화되고 모듈화된 부품을 만들고자 하며, 이를 이용해 복잡한 기능을 수행하는 거대한 생체 시스템을 설계하고자 함.



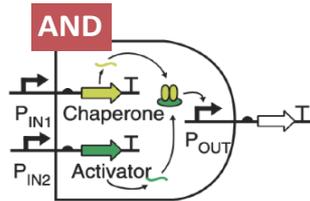
Tamsir et al (2010), Brophy et al (2014) 22

# Logic Gates

- 입력신호를 바탕으로 연산하여 일정한 출력을 만들어내는 모듈



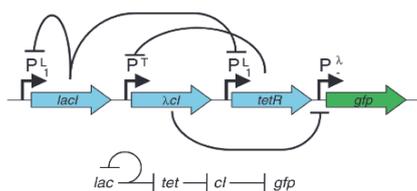
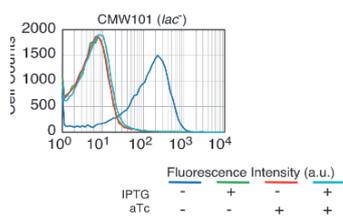
IN1	IN2	OUT
0	0	1
1	0	0
0	1	0
1	1	0



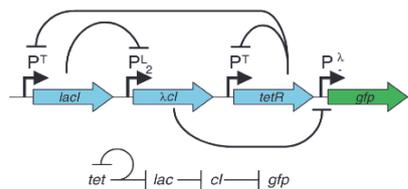
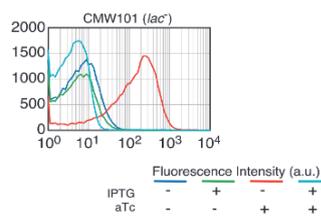
IN1	IN2	OUT
0	0	0
1	0	0
0	1	0
1	1	1

Tamsir et al (2010), Brophy et al (2014) 23

# Logic Gates



IPTG	aTc	GFP
0	0	1
1	0	0
0	1	0
1	1	0

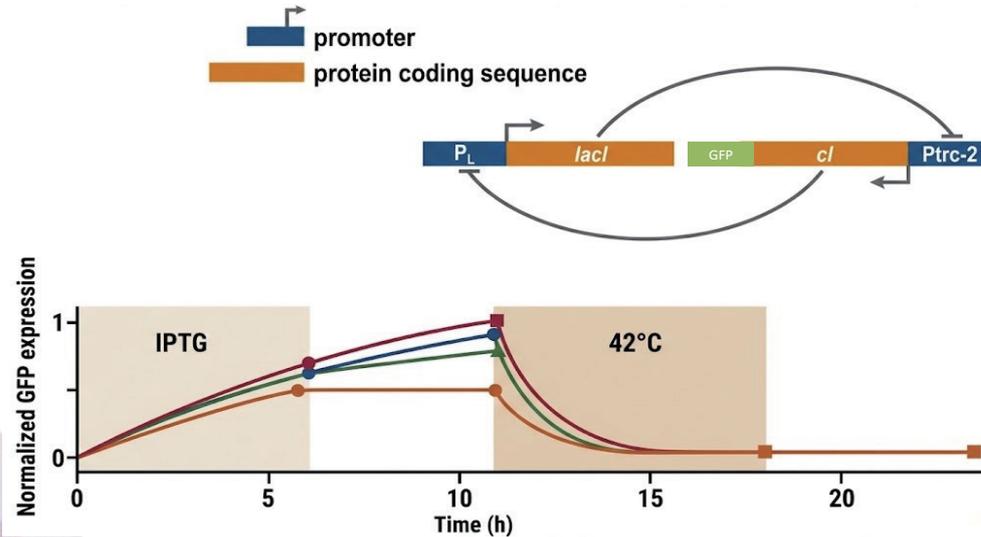


IPTG	aTc	GFP
0	0	0
1	0	0
0	1	1
1	1	0

Guet et al (2002) 24

## Memory: Toggle Switch

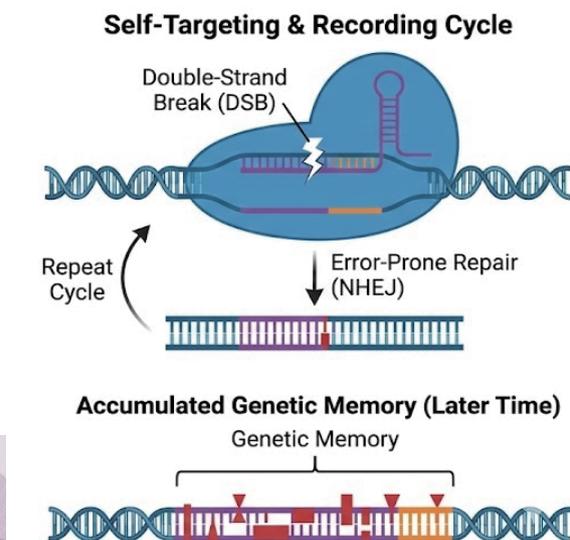
- 생물학적 '기억' 장치
  - 두 개의 repressor가 서로의 발현을 억제하여 Bistability 구현



Gardner et al (2000) 25

## Memory: CRISPR-based recording

- CRISPR-Cas9 시스템의 sgRNA가 자기 자신의 DNA 서열을 표적으로 삼아 반복적으로 절단하게 만들고, 이 과정에서 돌연변이가 축적되는 현상을 이용하여 아날로그 생체 신호를 지속적인 유전적 기록(메모리)으로 저장하는 시스템

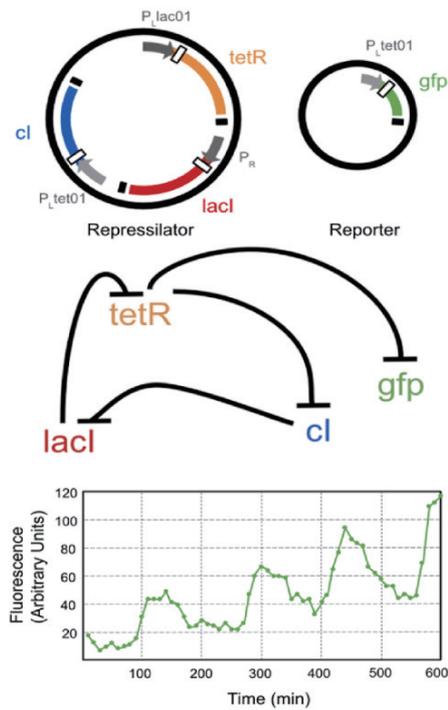


- PAM site에 돌연변이가 생기지 않는다면, sgRNA는 여전히 자기자신을 Targeting 가능
- 세포 내부 혹은 외부 신호에 의해 sgRNA가 발현될 때마다 자기 자신의 서열에 돌연변이가 누적됨
- 누적된 돌연변이를 확인하여 신호가 얼마나 있었는지 확인 가능한 저장장치임

Perli et al (2016) 26

# Oscillator

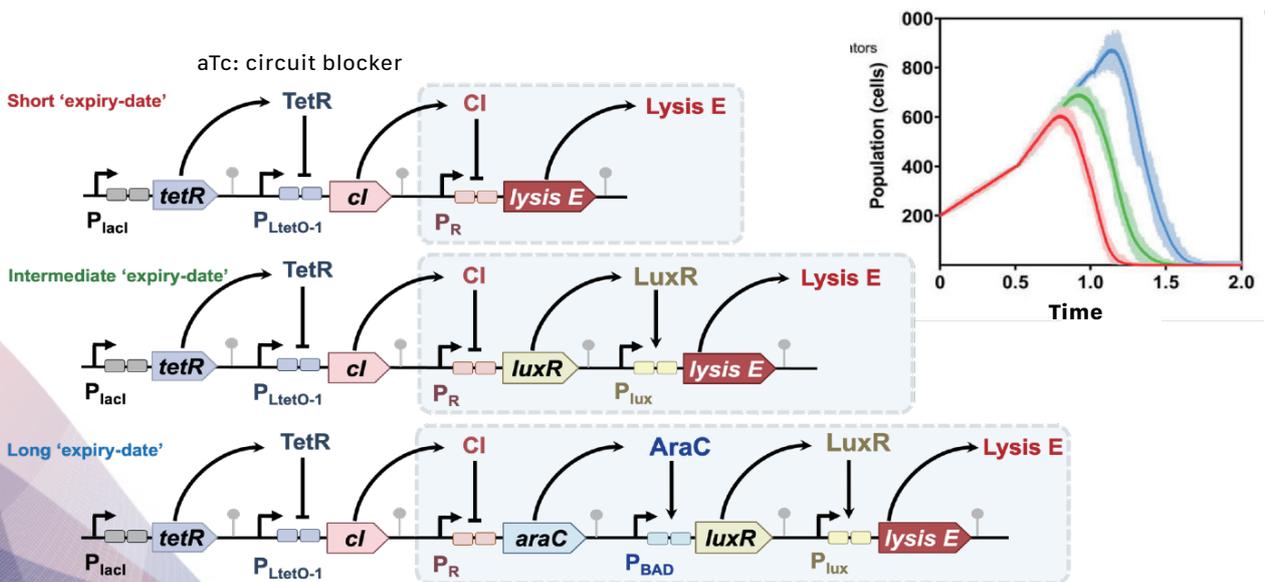
- 생체 시계(Circadian rhythm)를 인공적으로 설계.



Elowitz et al (2000), Saha et al (2025) 27

# Timer: feed-forward network

- Gene expression의 Feed-forward network를 이용하여 특정 시간이 후에 원하는 유전자가 발현되도록 하는 시스템



Tran et al (2025) 28

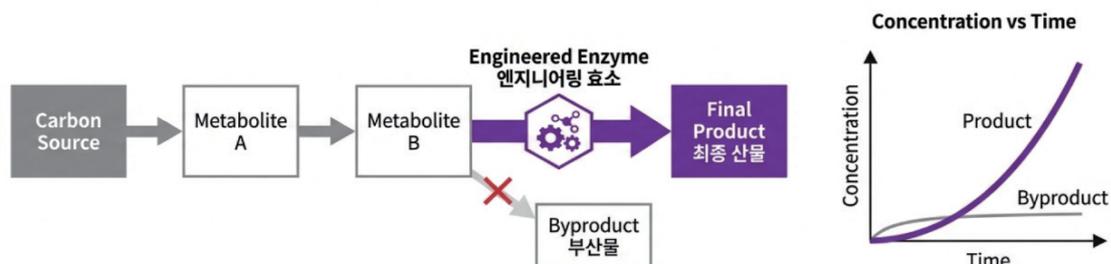


## 합성 유전자 회로의 활용

31

## 대사공학에의 활용

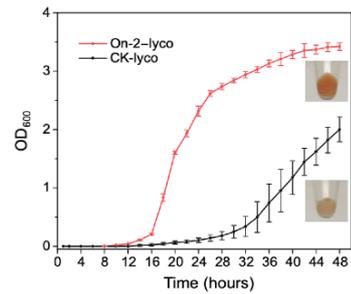
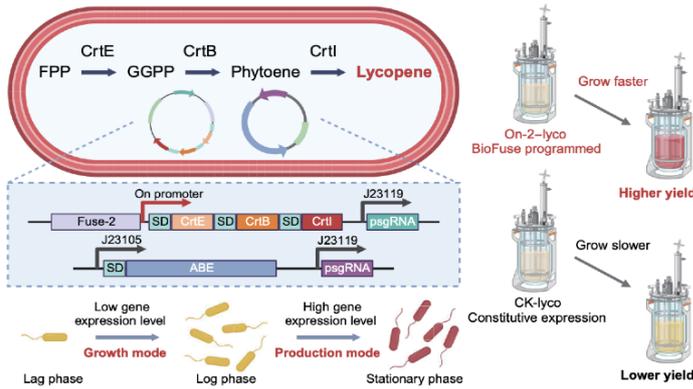
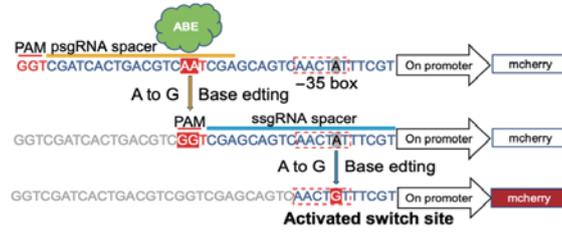
- **대사공학(Metabolic Engineering)**: 고부가가치물질 생산을 위한 세포공장(Cell Factory)을 개발하는 분야. 이를 위해 미생물의 대사경로를 리프로그래밍하여 의약품, 바이오연료, 바이오플라스틱, 의약품 등을 생산하는 최적의 시스템 구축.
- 생산성 향상을 위해, 부산물 생산은 감소시키고, 세포는 빠르게 성장하도록 하여 원하는 목적물질의 많이 만들도록 해야 함.



32

## 대사공학: Timer를 이용한 생산 조절

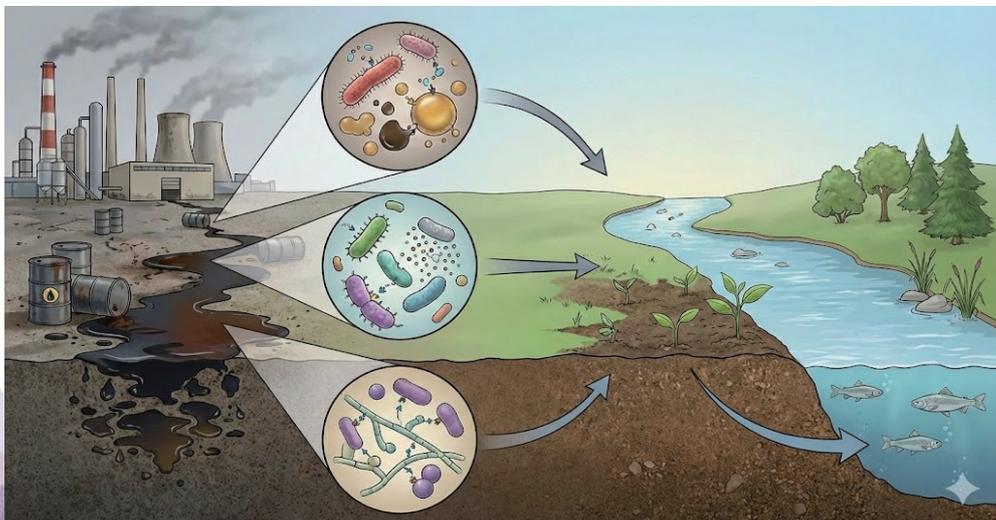
- ABD를 이용한 Timer 회로를 기반으로 균주가 처음부터 대사산물을 생산하는게 아닌, 특정 시간 이후부터 생산하도록 제어하여 생산성을 높임



33

## 환경정화에 활용

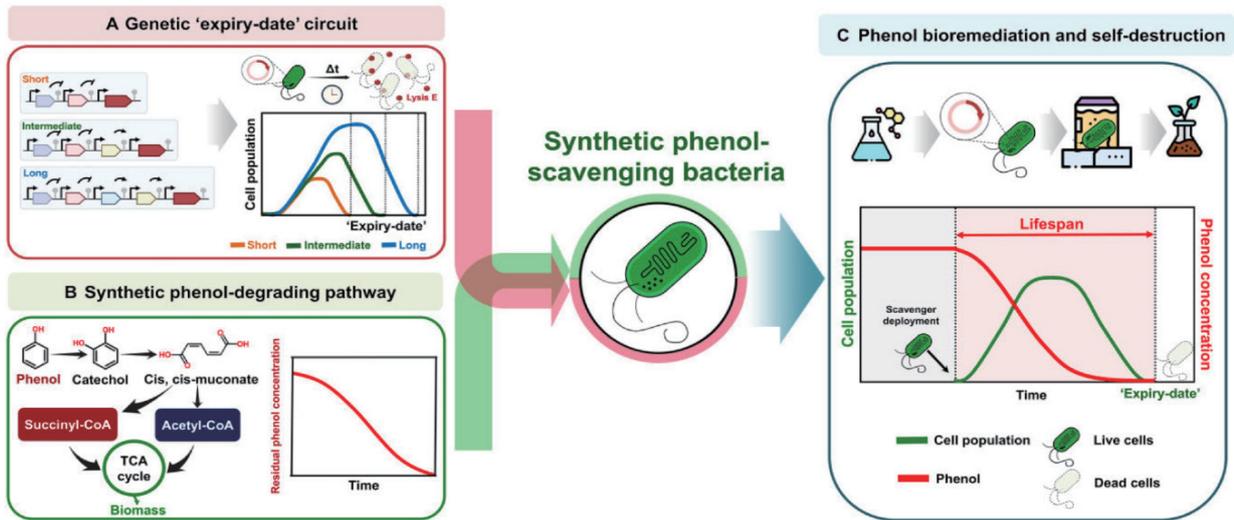
- 대사공학에서는 필요한 물질을 생산하기도 하지만, 필요치 않은 물질을 분해하도록 균주를 개발할 수도 있음.
- 중금속, 석유 오염물, 미세플라스틱, 버려진 의약품 등 다양한 오염원을 미생물을 이용해 제거 가능함.
- 단, 유전자 조작된 미생물인 LMO 문제가 있어 사용에 어려움이 있음.



34

## 환경정화: Timer를 이용한 세포 사멸 제어

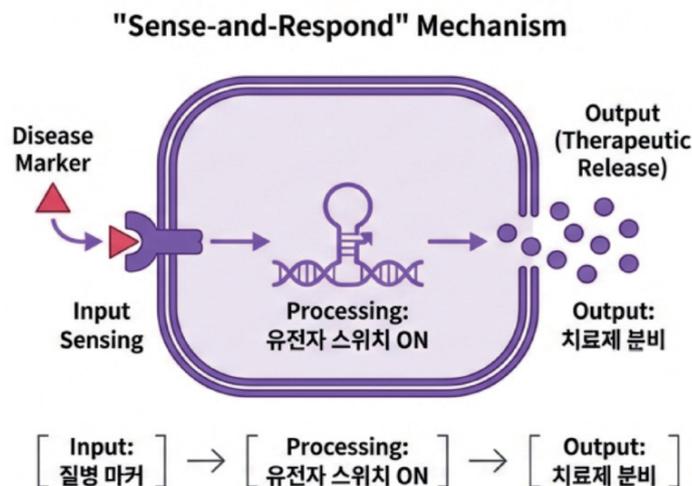
- 다양한 feed-forward cascade를 가진 유전자 회로 (Timer 회로)를 이용해 세포 수명을 부여. 목적에 맞는 수명의 미생물을 이용해 환경 정화 후 스스로 사멸하도록 제어 가능.



35

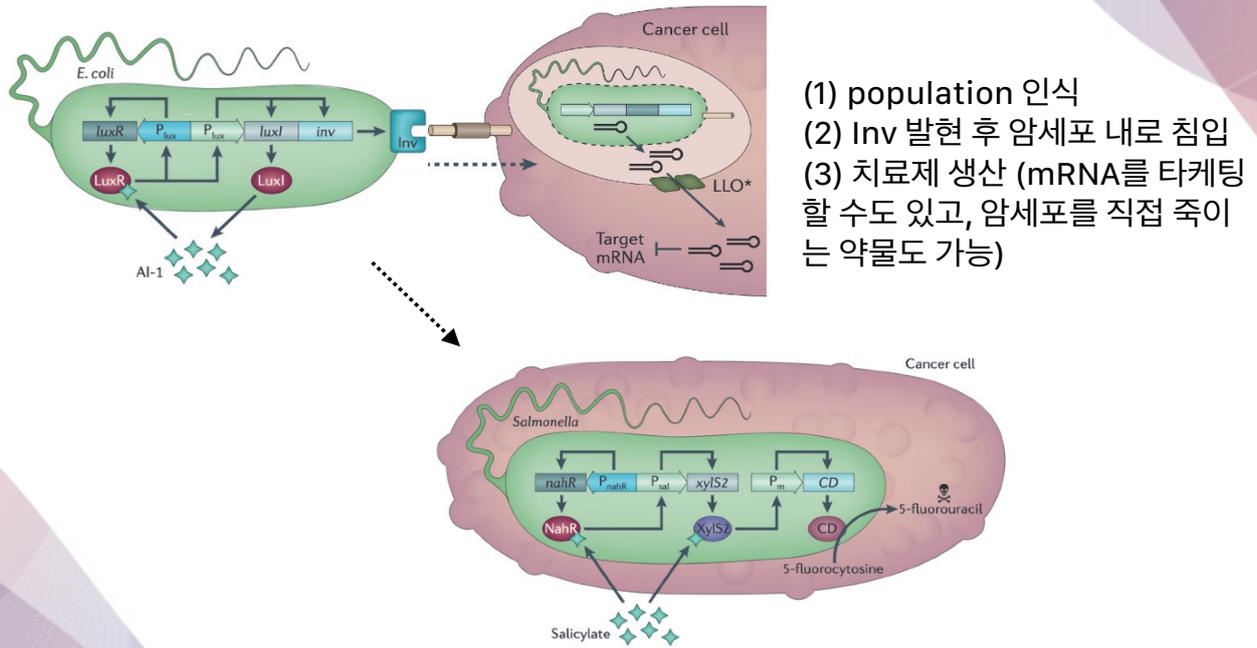
## 스마트 헬스케어 : 능동형 정밀 치료제

- 세포가 환경을 인지하고 연산하여 스스로 반응을 결정하도록 설계된 지능형 치료 시스템
- 치료효과는 극대화하며 동시에 부작용은 최소화 가능



36

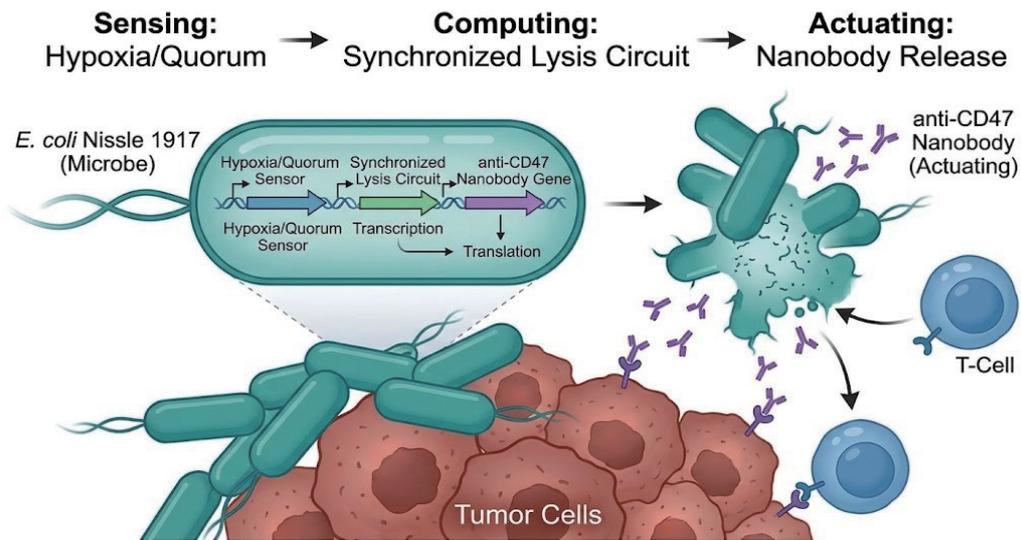
## Therapeutic Bacteria (Cancer)



Invasion protein (inv) endocytosis is a specialized mechanism used by pathogens (bacteria, parasites) or foreign molecules to enter host cells by hijacking the cell's natural uptake machinery.

Weber et al (2012) 37

## Therapeutic Bacteria (Cancer)

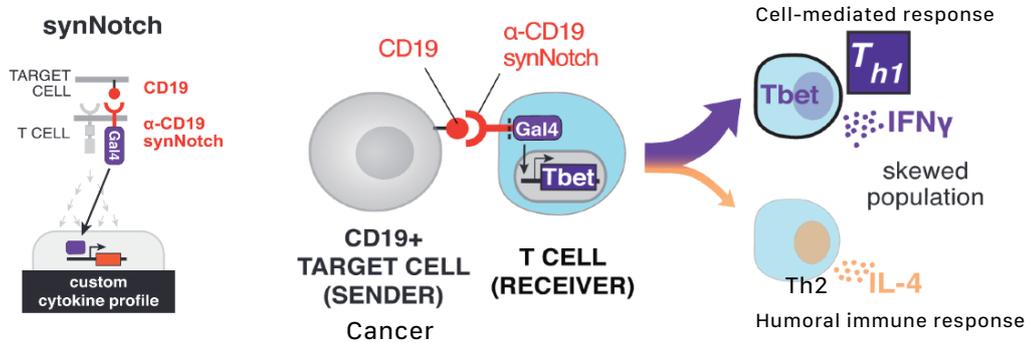


암세포는 CD47를 발현하여 면역회피를 함. Anti-CD47은 이를 막음

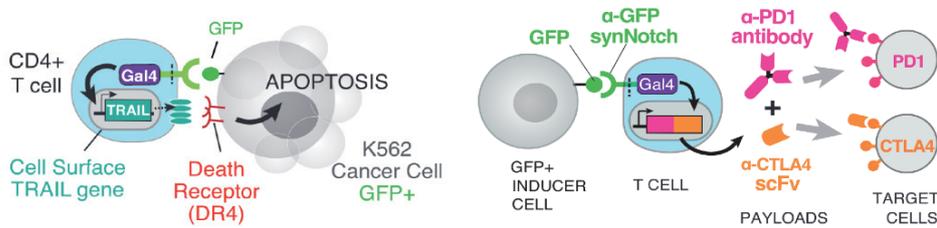
Chowdhury et al (2019) 38

## CAR-T 치료제

- Notch 기반의 synthetic receptor 개발
- Th1/Th2로 일어나는 T cell의 분화를 Th1으로 진행되도록 제어



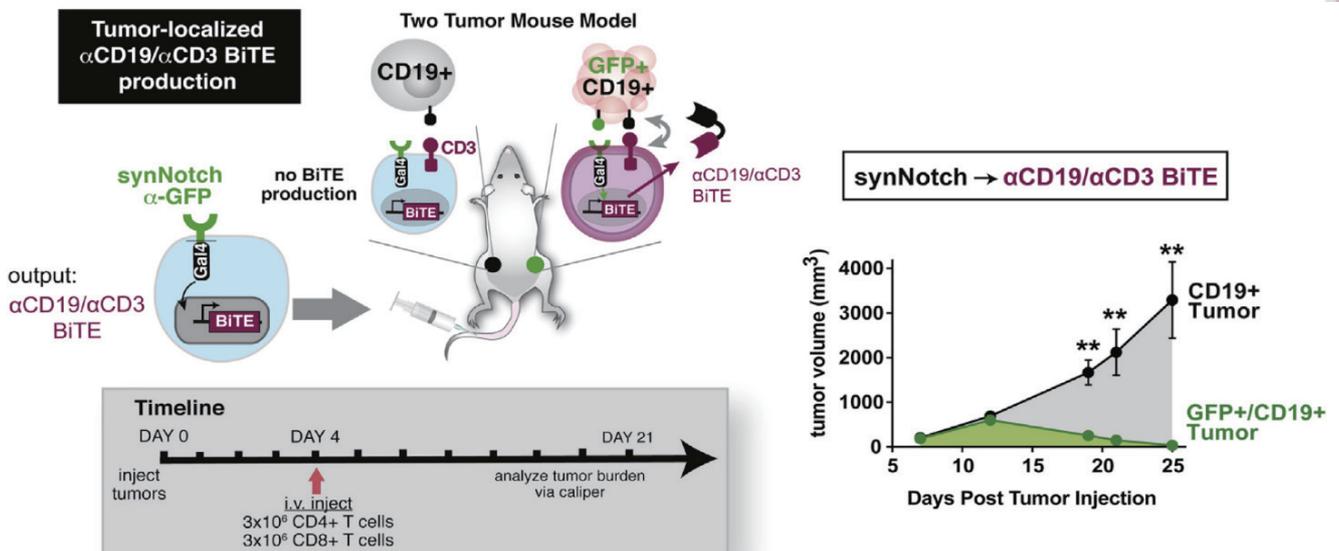
- Cancer cell을 인식해서 tumor cell을 죽이고, 면역회피도 억제하는 CAR-T 제작



(Roybal et al. 2016) 39

## CAR-T 치료제

- GFP와 CD19을 모두 가진 암세포를 인식했을 때만 치료용 단백질 (αCD19-αCD3)을 생산
- CD19은 백혈병 등 B cell 유래 세포에 존재. αCD3는 T cell 표면의 CD3와 결합 → αCD19-αCD3은 B cell유래 암세포에 결합하고, T cell의 결합을 유도함

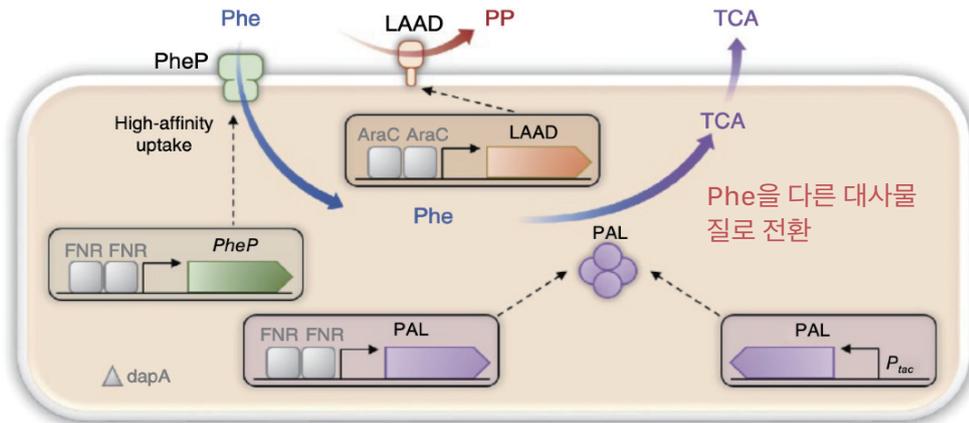


(Roybal et al. 2016) 40

## 대사질환(PKU) 치료제

- 페닐케톤뇨증(PKU) 환자가 분해하지 못하는 페닐알라닌(Phe)을 장내에서 대신 분해해주는 스마트 미생물 치료제
- Phenylalanine을 분해하지 못해 혈중 phenylalanine 수치가 높아져서 뇌와 간, 심장, 신장 등이 치명적인 손상이 발생하는 질병

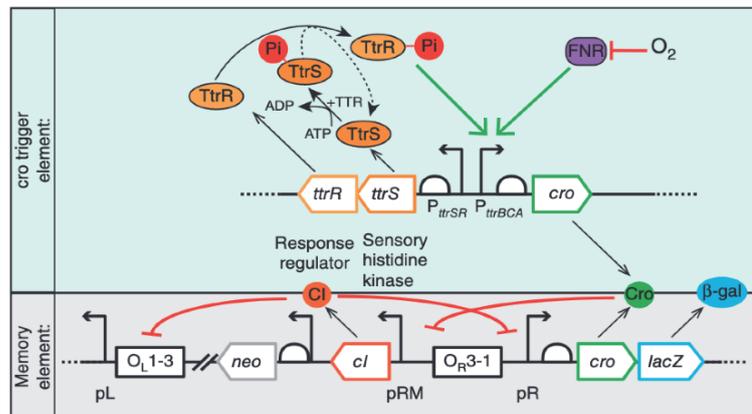
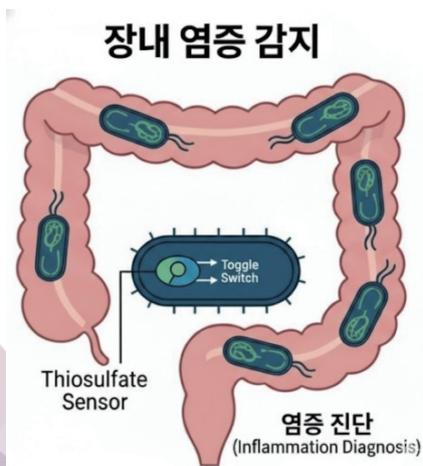
저산소 상황(장내)에서만 Phe transporter 발현



(Isabella et al. 2018) 41

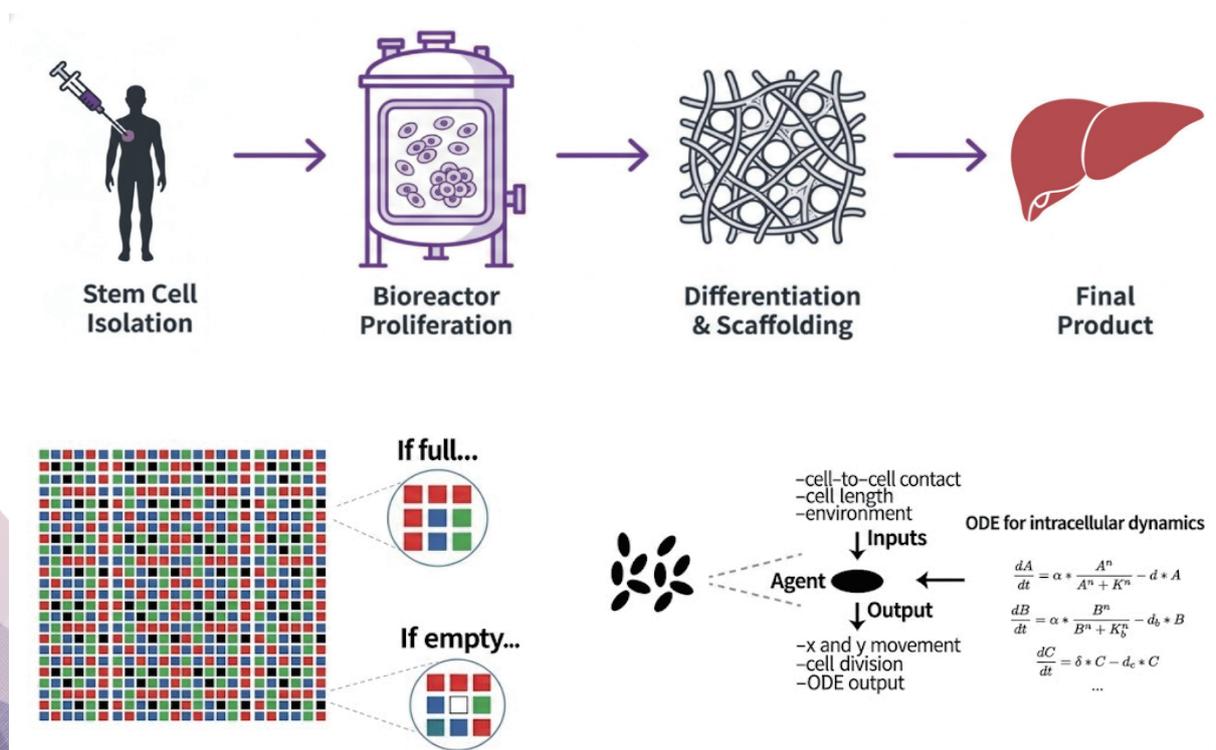
## 진단용 Bacteria

- 장내 염증 발생 여부를 실시간으로 감지하고, 그 기록을 유전적으로 '기억'하여 외부로 전달하는 진단 시스템
- 염증 발생시 ROS에 의해 tetrathionate가 생성되고 이는 thiosulfate로 환원됨. 그래서 thiosulfate를 염증 마커로 활용 가능.



(Riglar et al. 2017) 42

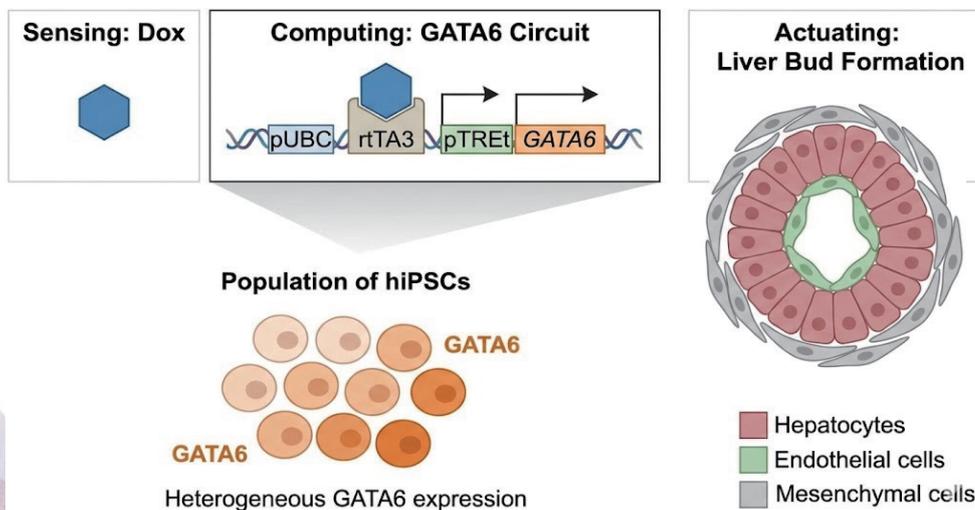
## 줄기세포 분화



43

## 줄기세포 분화

- iPSC의 GATA6 발현 레벨을 다양하게 함으로써 **GATA6 농도가 높은 세포는 간세포 (Hepatocytes)**로, 낮은 세포들은 주변 신호를 받아 **혈관 (Endothelial cells)**이나 **결합 조직 (Mesenchymal cells)**으로 분화합니다. 이들이 서로 섞이며 실제 장기 발생 과정과 유사하게 Liver Bud 구조를 형성합니다.

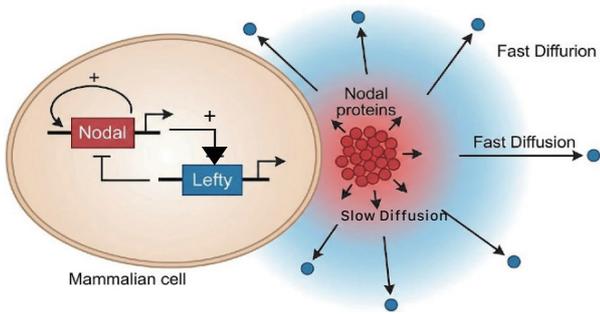


(Guye et al. 2016)

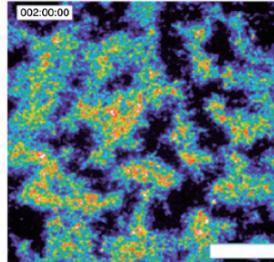
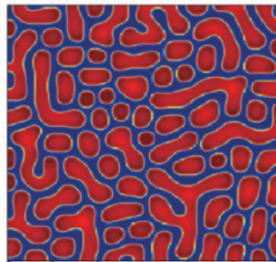
44

## 패턴 형성

- 두 단백질의 상호작용과 확산속도 차이를 이용한 패턴 형성 시스템



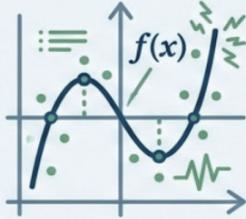
1. 우연히 Nodal 농도가 조금 높은 지점이 생기면, 양성 피드백에 의해 그 지점의 Nodal 농도가 급격히 올라감
2. 동시에 Lefty도 만들어지며 매우 빠르게 주변으로 확산
3. 빠르게 퍼진 Lefty가 주변의 Nodal 생성을 억제하여, Nodal이 더 이상 퍼지지 못하게 막고 경계를 형성



(Sekine et al. 2018) 45

## 유전자 회로 설계 예시

## 유전자 회로 개발 과정



### 1. 설계 (Design)

불확실한 생물학적 잡음(Noise)을 수학적으로 모델링하고 예측합니다.

Deterministic vs.  
Stochastic Modeling



### 2. 구축 (Build)

자연계에 존재하지 않는 합성 부품을 사용하여 진화적 탈출이 불가능한 안전한 시스템을 조립합니다.

Synthetic Auxotrophy & GR0s



### 3. 응용 (Apply)

암 치료, 바이오 센서, 바이오 제조 등 실제 환경의 문제를 해결합니다.

Therapeutics & Consortia

47

## NOT gate 예제

- 생체논리게이트: 전자회로의 논리게이트(AND, NOT, OR, NOR)를 Repressor와 Activator의 상호작용으로 구현함
- NOT gate: 입력값과 반대의 값이 출력됨

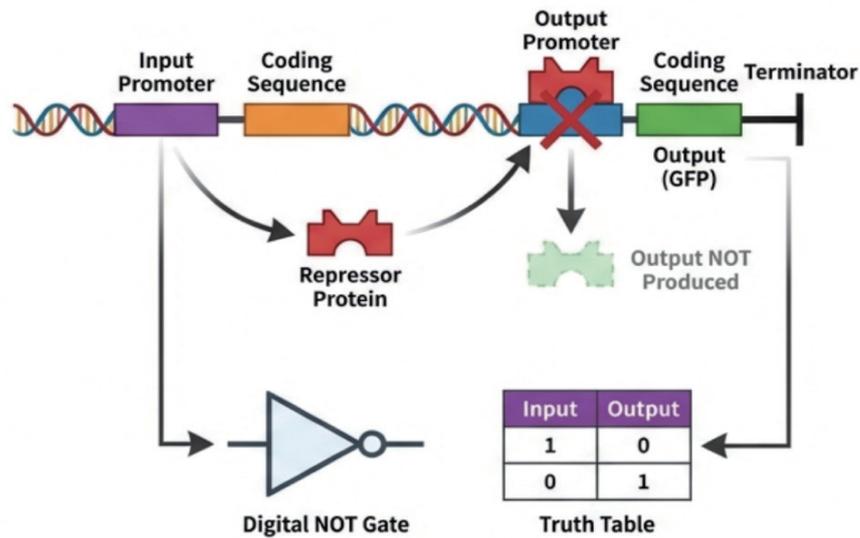
Input	Output
1	0
0	1

Truth Table

48

## NOT gate 예제

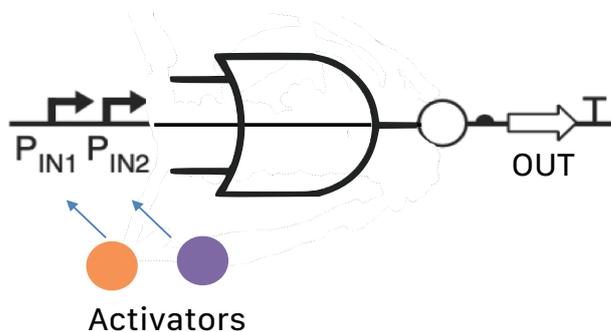
- 생체논리게이트: 전자회로의 논리게이트(AND, NOT, OR, NOR)를 Repressor와 Activator의 상호작용으로 구현함
- NOT gate: 입력값과 반대의 값이 출력됨



49

## OR gate 예제

- Activator 단백질의 inducer가 2개의 입력신호가 되면, 아래 회로는 OR gate 역할을 함.



IN1	IN2	OUT
0	0	0
1	0	1
0	1	1
1	1	1

50

## Cello

---

- <https://www.cidarlab.org/cello>
- Cello converts electronic design specifications of combinational logic to complete DNA sequences encoding transcriptional logic circuits that can be executed in bacterial cells.



(Jones et al. 2022) 51

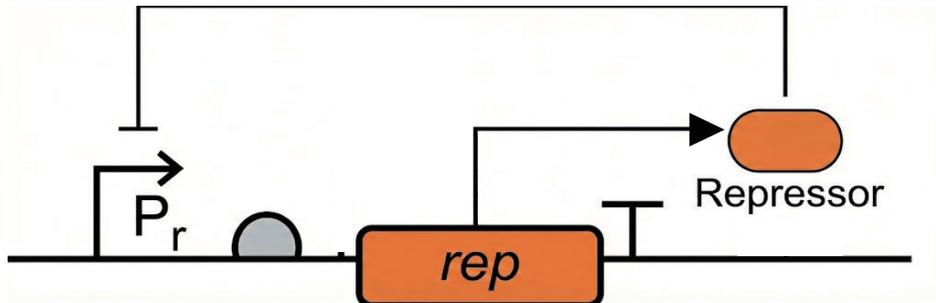
## Simulation

---

52

## Simulation

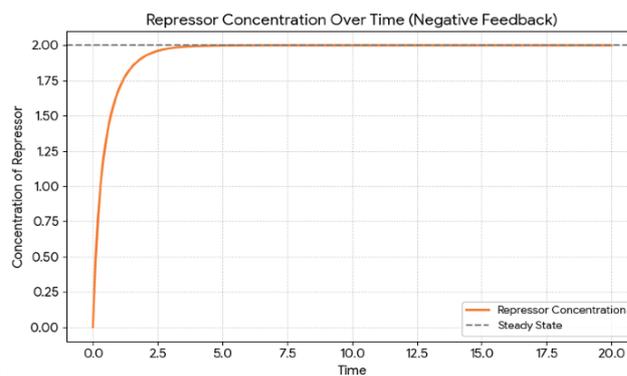
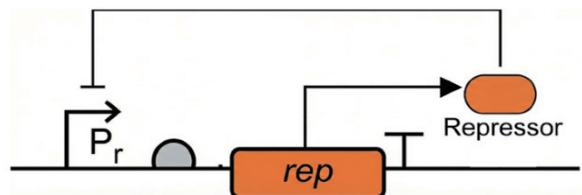
- 이 회로는 어떻게 작동할 것인가?



53

## Simulation

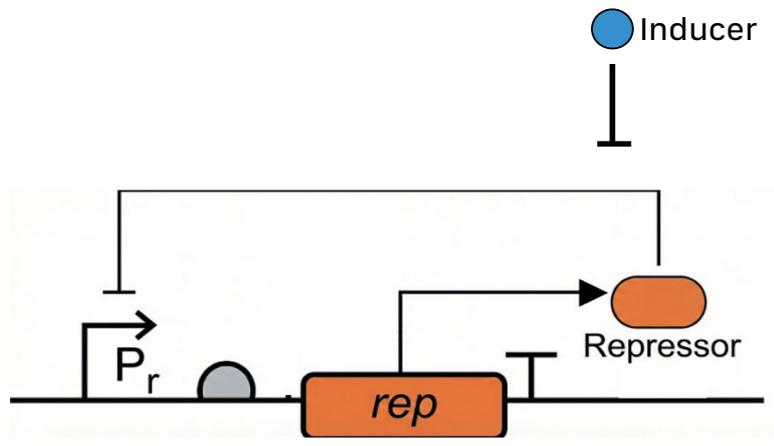
- Repressor에 의해 negative feedback이 발생하므로, steady state 상태에 도달할 것임.



54

## Simulation

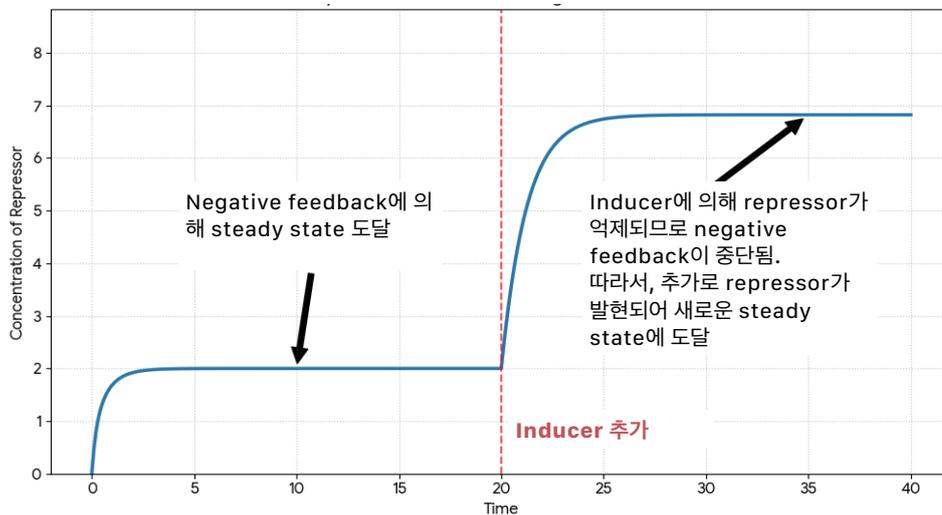
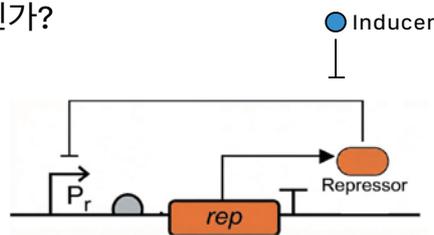
- 이 회로는 어떻게 작동할 것인가?



55

## Simulation

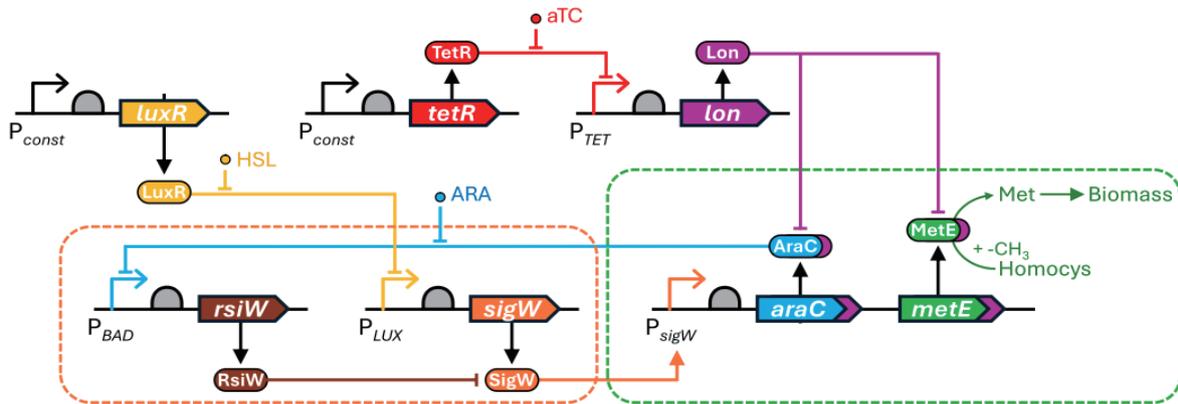
- 이 회로는 어떻게 작동할 것인가?



56

## Simulation

- 이 회로는 어떻게 작동할 것인가?



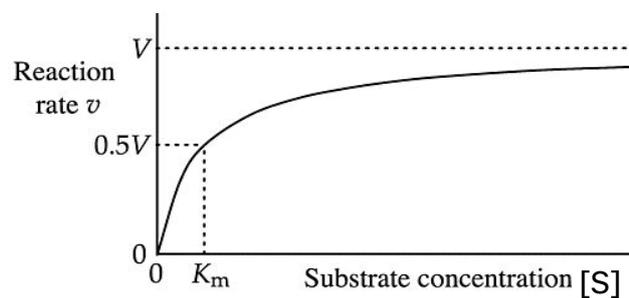
<https://www.frontiersin.org/journals/synthetic-biology/articles/10.3389/fsybi.2025.1548572/full>

57

## Simulation

- Michaelis-Menten equation

$$v = \frac{k_{cat}[E_t][S]}{[S] + K_m}$$



58

## Simulation

- Michaelis-Menten equation



$$\frac{d[S]}{dt} = -k_1[E][S] + k_{-1}[ES]$$

$$\frac{d[E]}{dt} = -k_1[E][S] + (k_{-1} + k_2)[ES]$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - (k_{-1} + k_2)[ES]$$

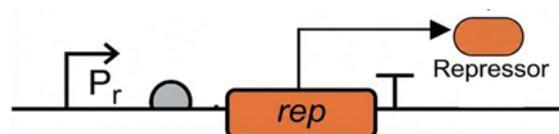
$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[ES]$$

○ 생성 속도    ○ 분해 속도

59

## 유전자 발현 모델

- Constitutive gene expression



- $[m]$ : mRNA의 농도
- $[P]$ : 단백질(Repressor)의 농도
- $k_{tx}$ : 전사 속도 (Transcription rate, 단위 시간당 생성되는 mRNA 양)
- $k_{tl}$ : 번역 속도 (Translation rate, mRNA 한 분자당 생성되는 단백질의 속도)
- $d_m$ : mRNA의 분해 및 희석 속도 상수 (mRNA degradation/dilution rate)
- $d_p$ : 단백질의 분해 및 희석 속도 상수 (Protein degradation/dilution rate)

$$\frac{d[m]}{dt} = k_{tx} - d_m[m]$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{tl}[m] - d_p[P]$$

60

## Simulation 소프트웨어



Berkeley  
Madonna

<https://berkeley-madonna.myshopify.com/pages/download>

### Download

Macintosh	Windows
<ol style="list-style-type: none"><li>1. For macOS, download <a href="#">Berkeley Madonna 10 for arm64 or x64 CPUs</a>.</li><li>2. Double click the installer and follow the instructions provided.</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Download <a href="#">Berkeley Madonna 10 for Windows</a>.</li><li>2. Double click the installer and follow the instructions provided.</li></ol> <p><a href="#">Complete installation and setup instructions</a> can be found on our forum.</p>
Linux	
<ol style="list-style-type: none"><li>1. For linux, download <a href="#">Berkeley Madonna 10 for x64 CPUs</a>.</li><li>2. Using your system's package manager, install clang.</li><li>3. In a terminal, run 'sudo sh BerkeleyMadonna-10.7.2-SetupLinux.sh' to install.</li></ol> <p><a href="#">Complete installation and setup instructions</a> can be found on our forum.</p>	

61

## Simulation 소프트웨어

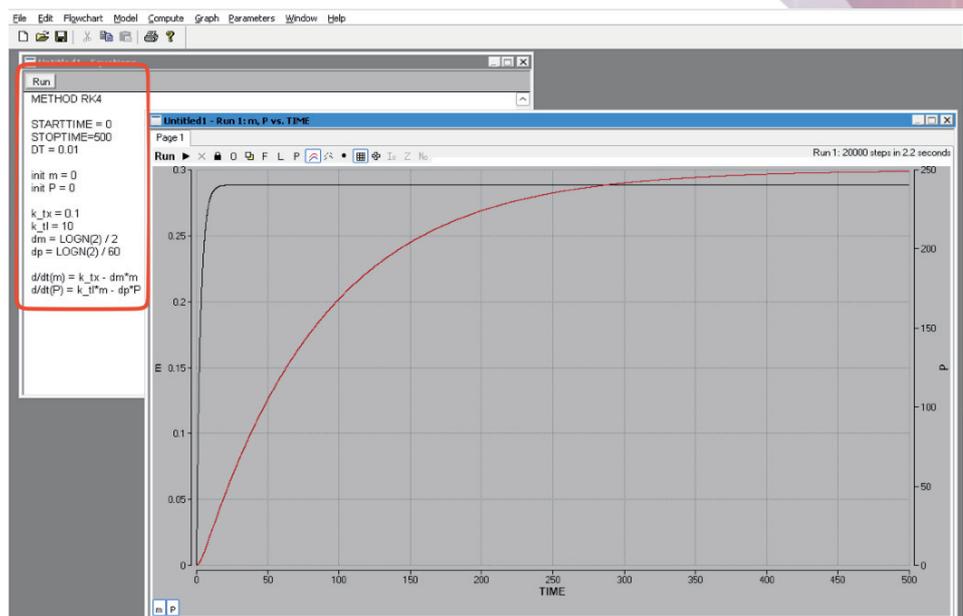
METHOD RK4

STARTTIME = 0  
STOPTIME=500  
DT = 0.01

**init m = 0**  
**init P = 0**

$k_{tx} = 0.1$   
 $k_{tl} = 10$   
 $dm = \text{LOGN}(2) / 2$   
 $dp = \text{LOGN}(2) / 60$

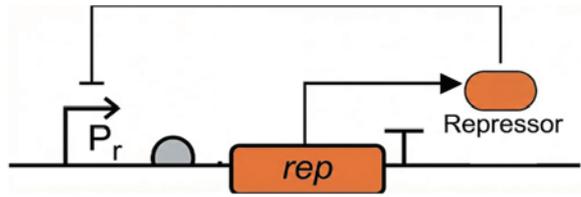
$d/dt(m) = k_{tx} - dm*m$   
 $d/dt(P) = k_{tl}*m - dp*P$



62

## 유전자 발현 모델

- Negative feedback



- $[m]$ : mRNA의 농도
- $[P]$ : 단백질(Repressor)의 농도
- $k_{tx}$ : 전사 속도 (Transcription rate, 단위 시간당 생성되는 mRNA 양)
- $k_{tl}$ : 번역 속도 (Translation rate, mRNA 한 분자당 생성되는 단백질의 속도)
- $d_m$ : mRNA의 분해 및 희석 속도 상수 (mRNA degradation/dilution rate)
- $d_p$ : 단백질의 분해 및 희석 속도 상수 (Protein degradation/dilution rate)

$$\frac{d[m]}{dt} = k_{tx} \frac{1}{1 + (P/K)^n} - d_m[m]$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{tl}[m] - d_p[P]$$

63

## Simulation 소프트웨어

METHOD RK4

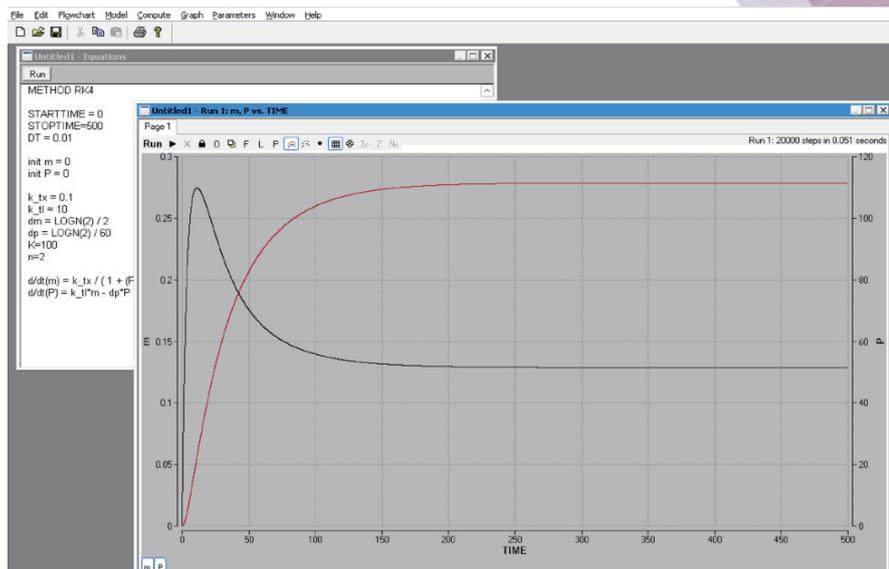
STARTTIME = 0  
STOPTIME=500  
DT = 0.01

init m = 0  
init P = 0

k\_tx = 0.1  
k\_tl = 10  
dm = LOGN(2) / 2  
dp = LOGN(2) / 60

**K=100**  
**n=2**

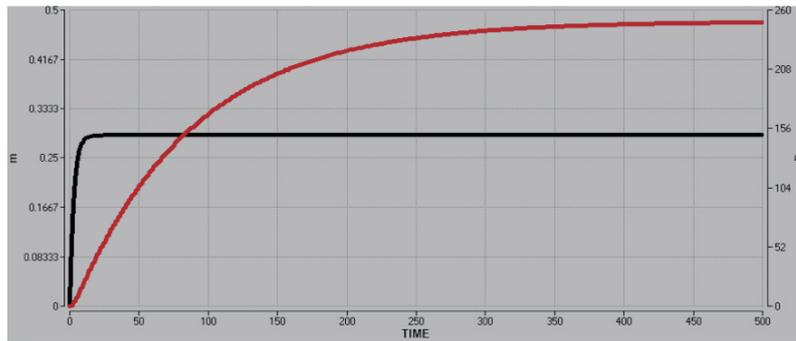
$d/dt(m) = k_{tx} / (1 + (P/K)^n) - dm*m$   
 $d/dt(P) = k_{tl}*m - dp*P$



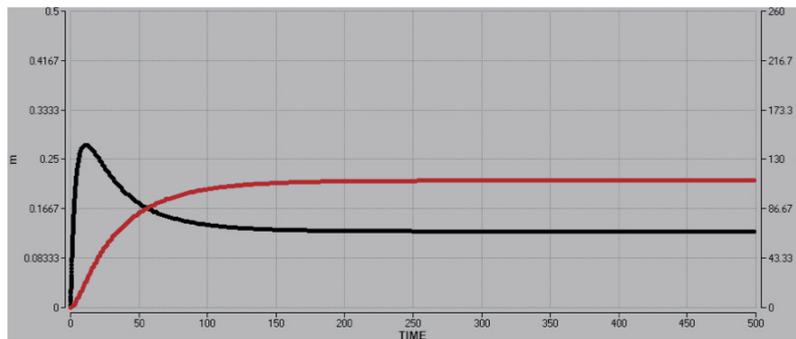
64

## 유전자 발현 모델 비교

### Constitutive Expression



### Negative feedback

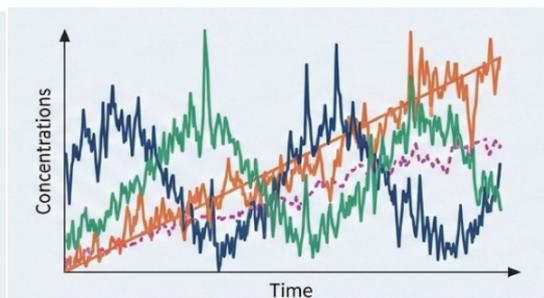
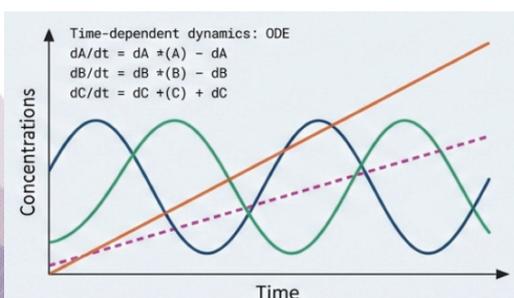


65

## Simulation의 방법론

### • Deterministic (결정론적 방법) vs Stochastic (확률론적 방법) approaches

- 결정론적 방법
  - 상미분방정식(Ordinary differential equations)으로 이루어진 모델을 결정론적 방법이라고 함. 이는 초기 조건이 동일하면 항상 결과가 동일하기 때문임.
- 확률적인 방법
  - 분자간의 반응이 일정하지 않고 확률적으로 발생한다고 가정하여 우연의 요소를 고려한 방법



66

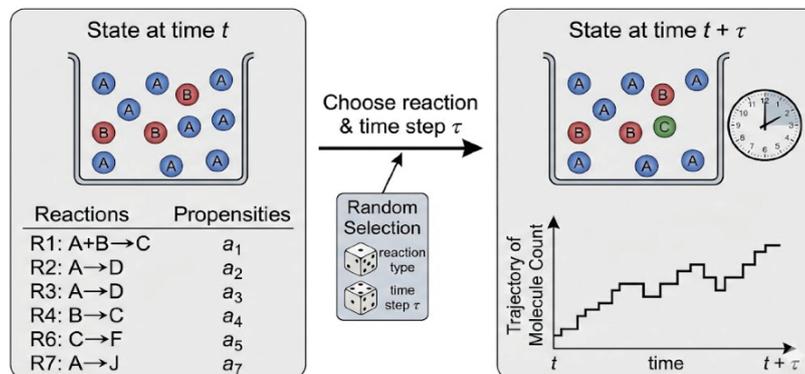
## 결정론적 방법의 한계점

- 결정론적 방법은 **시스템의 평균적인 움직임을 잘 시뮬레이션** 하지만, 이를 **유전자 회로 모델링에 적용하기에는 몇 가지 문제점**이 있음.
  - 낮은 분자 수**: 세포 내의 유전자는 보통 1개 혹은 서너 개 수준임.
    - ODE에서 가정하는 연속적인 값 (예, 0.01개의 mRNA)이 실제로는 불가능함.
    - 적은 수의 분자가 서로 반응을 위해 결합하는 과정은 비연속적인 사건임. 그러므로, 확률적인 반응이 일어남.
  - 분자 노이즈**: 세포 내에는 수많은 확률적 우연 (노이즈)이 존재함
    - 세포 내에 모든 분자가 균일한 수와 분포로 존재하는 것이 아님.
    - 세포 내/외부 상황에 따라 항상 유동적임 (예, 세포의 상태에 따라 RNAP나 ribosome의 수가 달라짐)
    - 따라서, 각 세포마다 유전자 발현 상태나 단백질 양이 다른 세포 간 이질성이 존재

67

## Stochastic Simulation

- Gillespie's algorithm**: 이 알고리즘은 무작위 추출을 통해 **'다음 반응이 언제 일어날지(시간)**와 **'어떤 반응이 일어날지(종류)'**를 현재 분자 수에 따른 반응 확률에 근거해 결정하며, 이를 통해 분자 수가 적은 시스템에서 발생하는 무작위적 노이즈와 변동성을 정확하게 포착 가능.



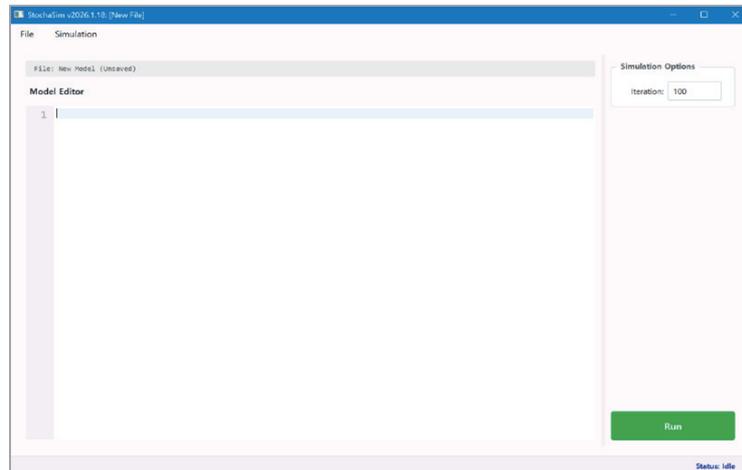
68

## Stochastic Simulator

- Gillespie's algorithm을 구현한 간단한 simulator 다운로드 (윈도우용)
  - <http://ssbio.cau.ac.kr/software/stochasim/stochasim.zip>

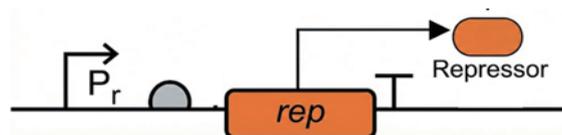
StochaSim.exe

simulator.exe



69

## Stochastic Simulator: Constitutive expression



- 다운로드 받은 zip 파일 내 simple\_circuit1.txt 파일을 프로그램에서 열면 됨.

```
#####
# Simulation (Time)
#####
until t=500
save t=1

#####
# Parameters
#####

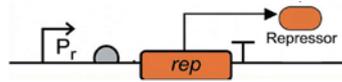
init m = 0
init P = 0
init promoter = 1

param k_tx = 0.1
param k_t1 = 10
param dm = ln(2) / 2
param dp = ln(2) / 60

reaction promoter -> promoter + m, rate = k_tx
reaction m -> m + P, rate = k_t1
reaction m -> None, rate = dm
reaction P -> None, rate = dp
```

70

# Stochastic Simulator: Constitutive expression



File: D:/Ongoing/StochasticSimulator/stochasim-kabi/exe/simple\_circuit1.txt \*

**Model Editor**

```

1 #####
2 # Simulation (Time)
3 #####
4 until t=500
5 save t=1
6
7
8 #####
9 # Parameters
10 #####
11
12 init m = 0
13 init P = 0
14 init promoter = 1
15
16 param k_tx = 0.1
17 param k_tl = 10
18 param dm = ln(2) / 2
19 param dp = ln(2) / 60
20
21 reaction promoter -> promoter + m, rate = k_tx
22 reaction m -> m + P, rate = k_tl
23 reaction m -> None, rate = dm
24 reaction P -> None, rate = dp
25
26
27
28
29
30
                
```

**Simulation Options**

Iteration:

(1) 모델 설정

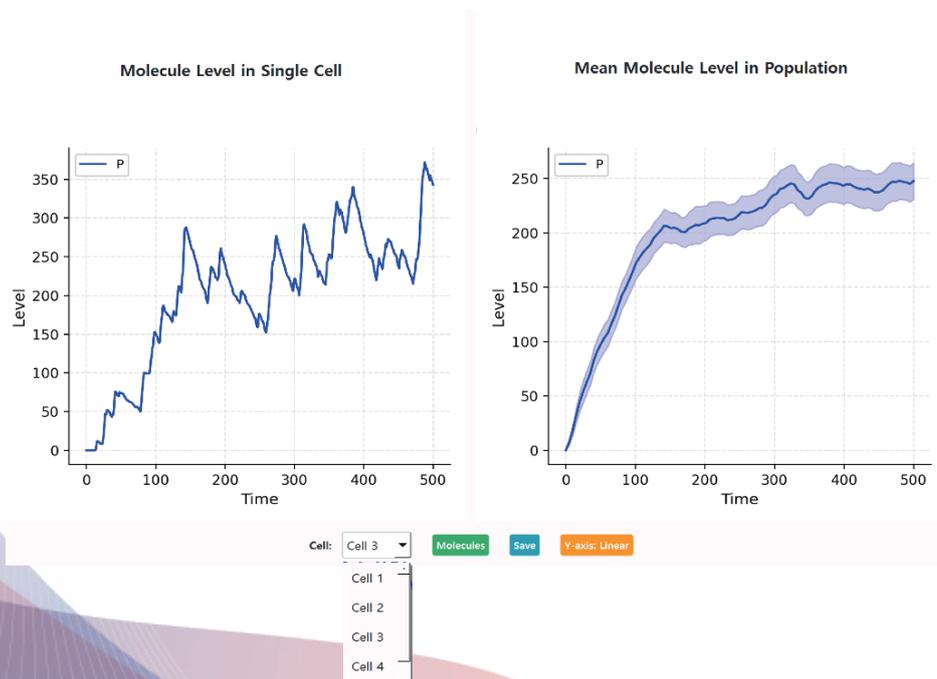
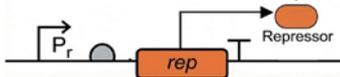
(2) 반복할 계산 수

(3) 실행버튼

Run

71

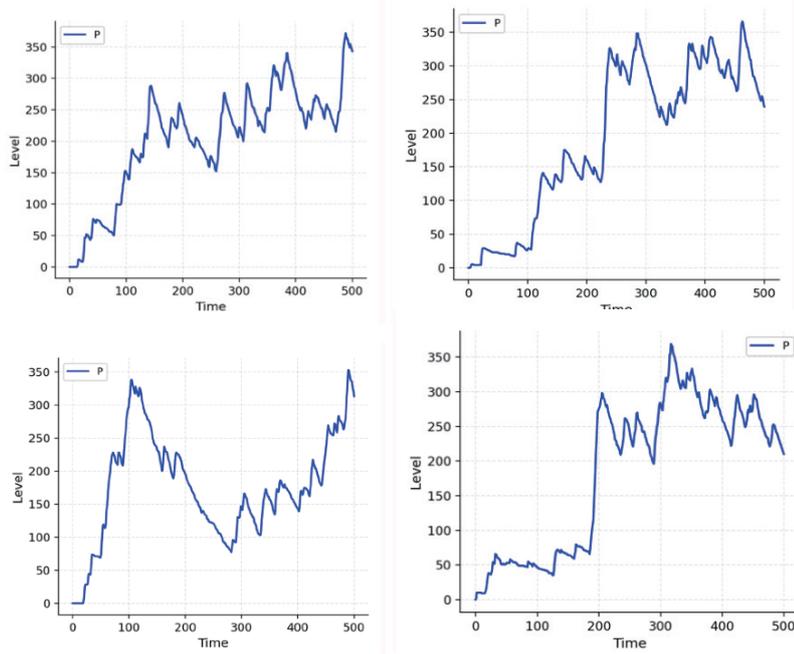
# Stochastic Simulator: Constitutive expression



72

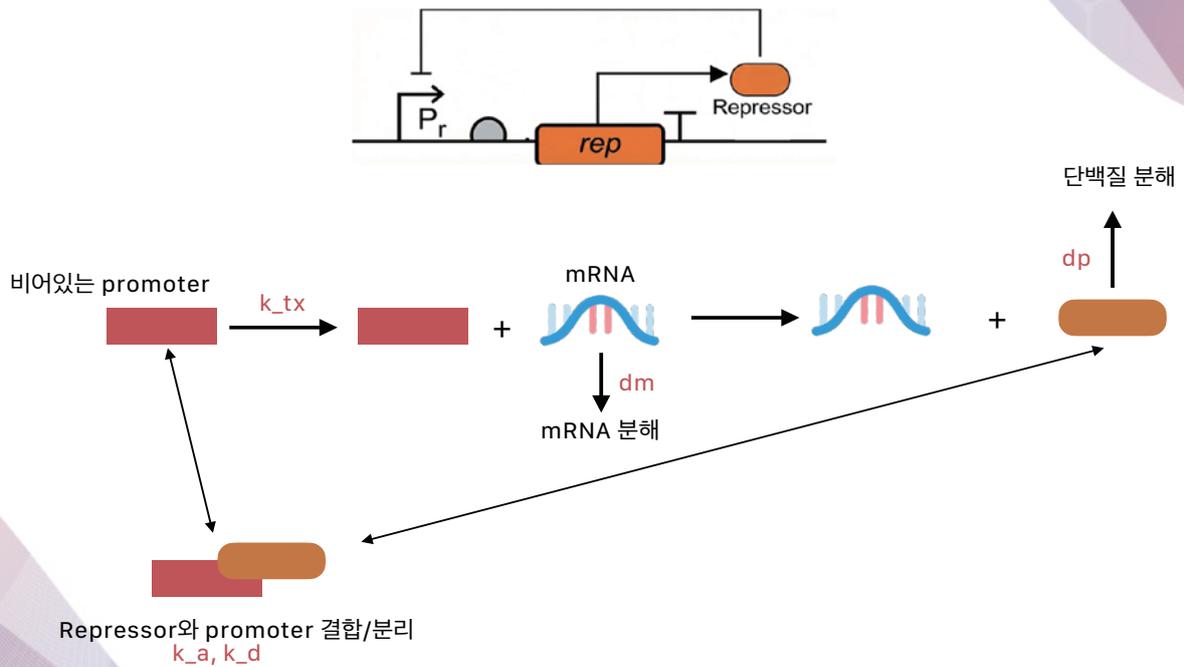
# Stochastic Simulator: Constitutive expression

## 세포 간 이질성



73

# Stochastic Simulator: Negative feedback



74

# Stochastic Simulator: Negative feedback

## simple\_circuit2.txt

```
#####
# Simulation (Time)
#####
until t=500
save t=1

#####
# Parameters
#####

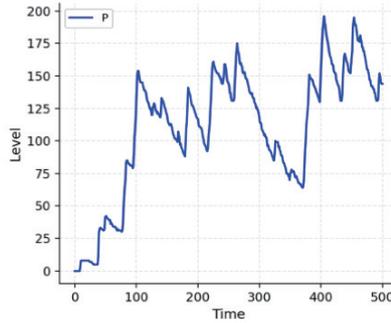
init m = 0
init P = 0
init Pon = 1
init Poff = 0

param k_tx = 0.1
param k_tl = 10
param dm = ln(2) / 2
param dp = ln(2) / 60

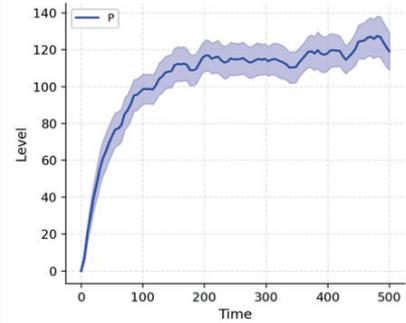
reaction Pon -> Pon + m, rate = k_tx
reaction m -> m + P, rate = k_tl
reaction m -> None, rate = dm
reaction P -> None, rate = dp

reaction Pon + P -> Poff, rate = 0.1
reaction Poff -> Pon + P, rate = 10
```

Molecule Level in Single Cell

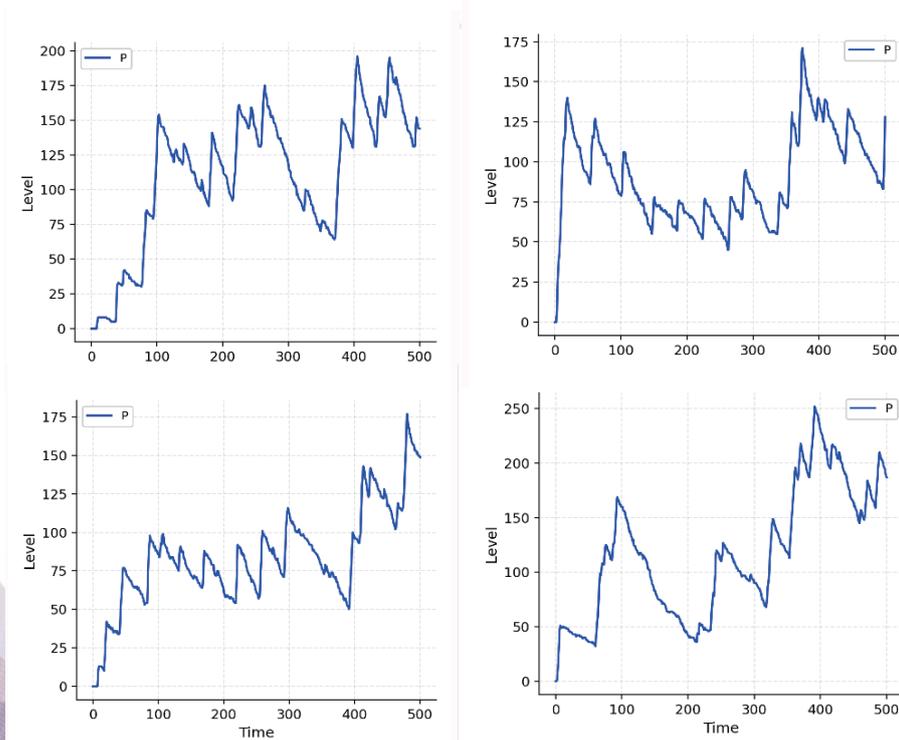


Mean Molecule Level in Population

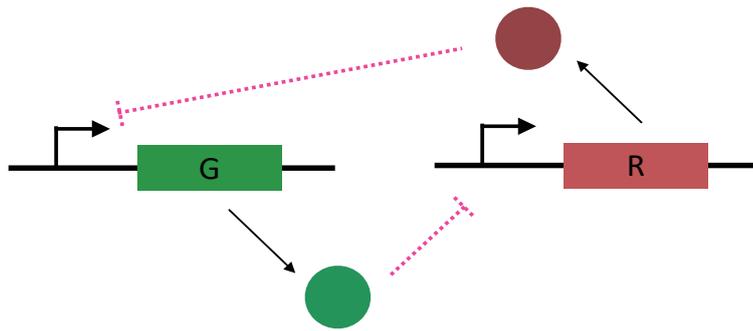


# Stochastic Simulator: Negative feedback

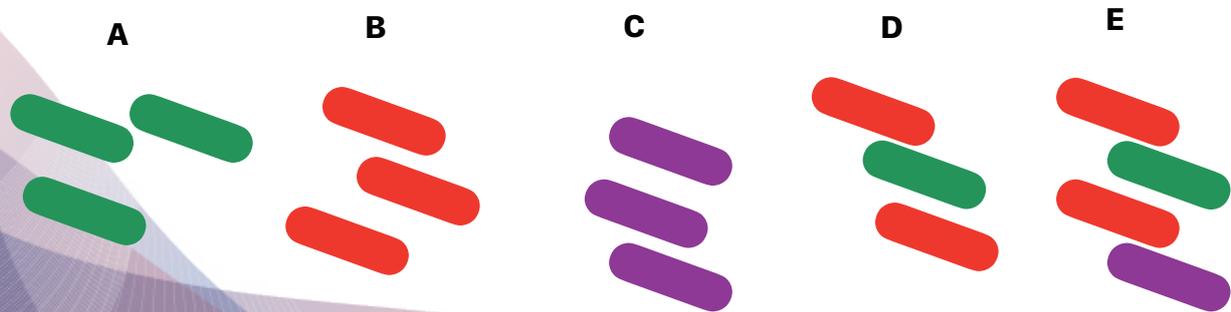
## 세포 간 이질성



## Stochastic Simulator: Toggle switch



서로가 서로를 억제하는 toggle switch는 어떻게 될 것인가?  
 $G(0)=0, R(0)=0$ 을 가정



77

## Stochastic Simulator: Toggle switch

switch1.txt

```

until t=1000
save t=10

init GFP_mRNA = 0
init RFP_mRNA = 0
init Pgps_on = 1
init Pgps_off = 0
init Prfp_on = 1
init Prfp_off = 0
init GFP = 0
init RFP = 0

param k_tx = 1
param k_tl = 10
param dm = ln(2) / 2
param dp = ln(2) / 60

reaction Pgps_on -> Pgps_on + GFP_mRNA, rate = k_tx
reaction Prfp_on -> Prfp_on + RFP_mRNA, rate = k_tx

reaction GFP_mRNA -> GFP_mRNA + GFP, rate = k_tl
reaction RFP_mRNA -> RFP_mRNA + RFP, rate = k_tl

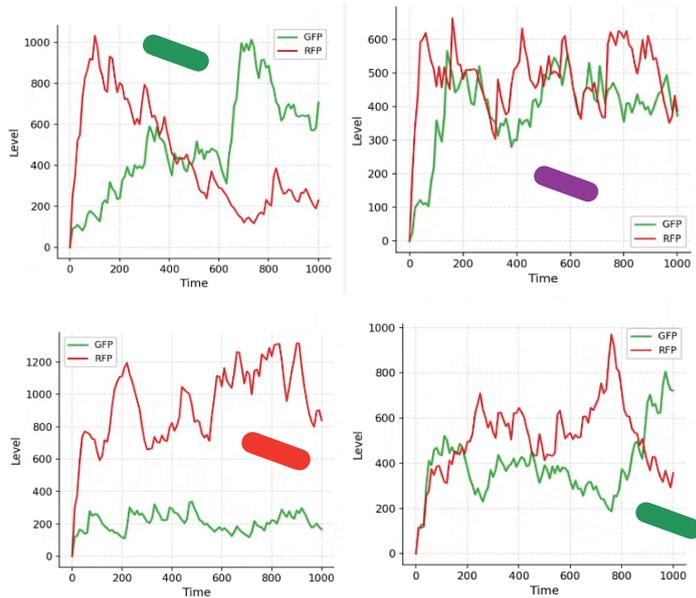
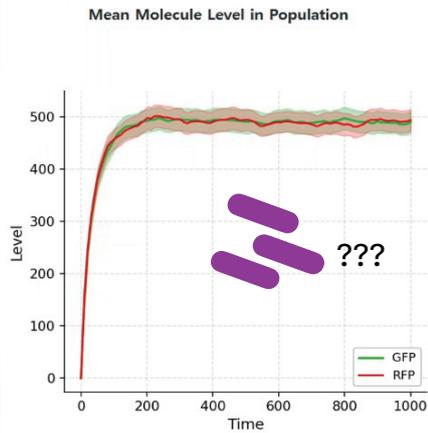
reaction GFP_mRNA -> None, rate = dm
reaction RFP_mRNA -> None, rate = dm

reaction GFP -> None, rate = dp
reaction RFP -> None, rate = dp

reaction Pgps_on + RFP -> Pgps_off, rate = 0.1
reaction Pgps_off -> Pgps_on + RFP, rate = 10
    
```

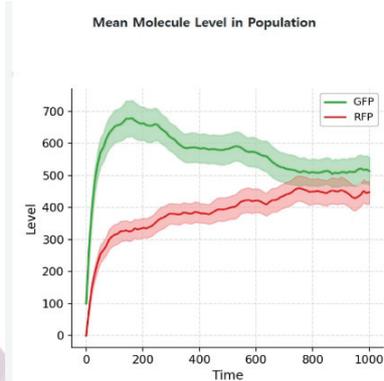
78

# Stochastic Simulator: Toggle switch

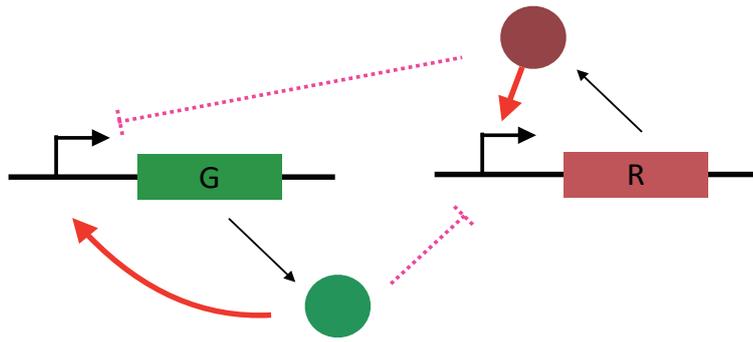


# Stochastic Simulator: Toggle switch

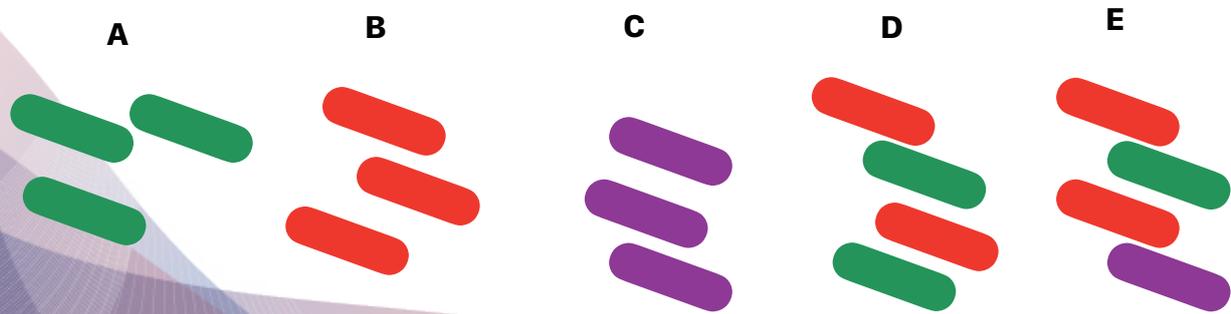
$G(0) = 100$  이라면? → 초기엔 G 발현이 우세하나 결국 steady state에 수렴함



# Stochastic Simulator: Enhanced Toggle Switch

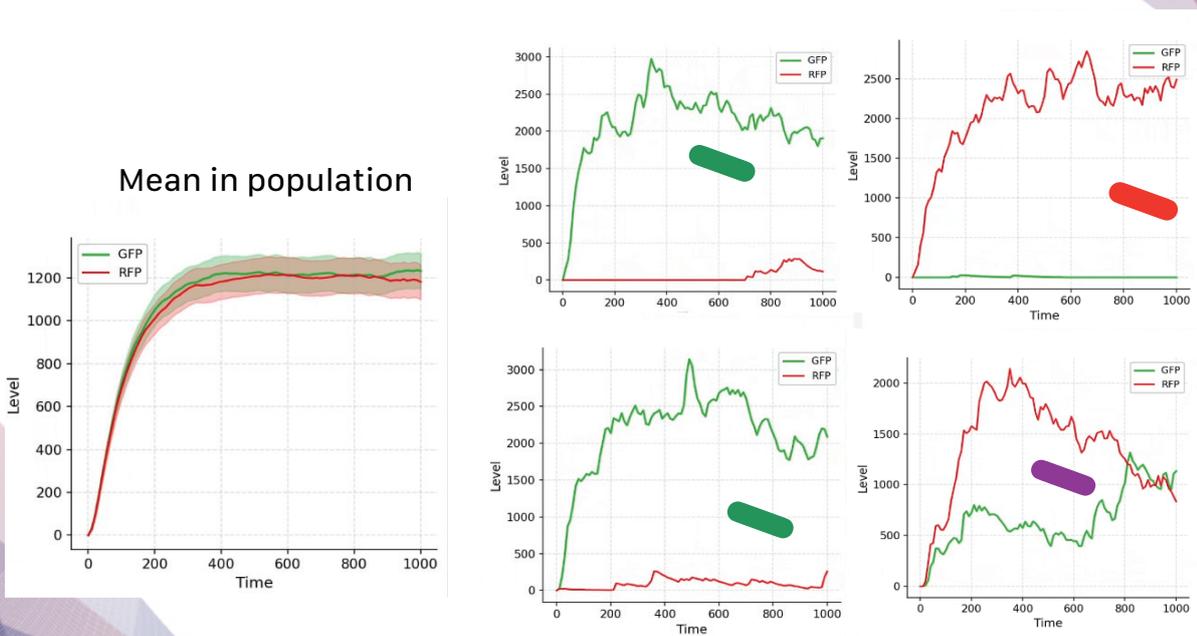


스스로를 activation 시킬 수 있도록 변형했을 경우엔 어떻게 될까?



# Stochastic Simulator: Enhanced Toggle Switch

switch2.txt



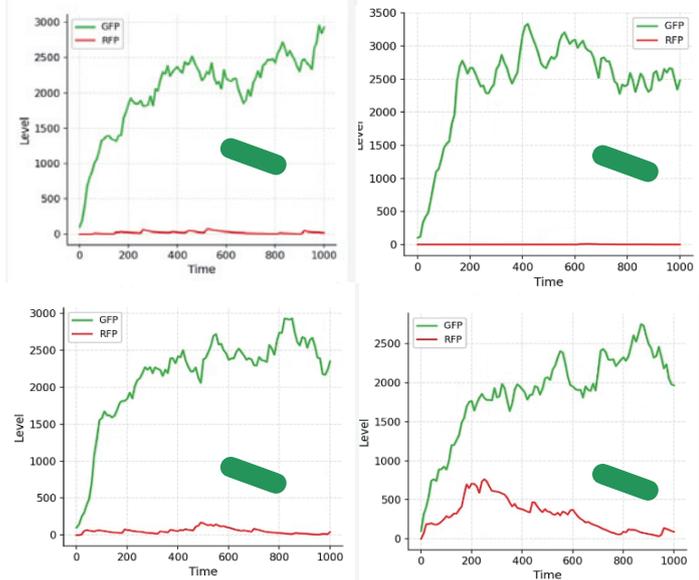
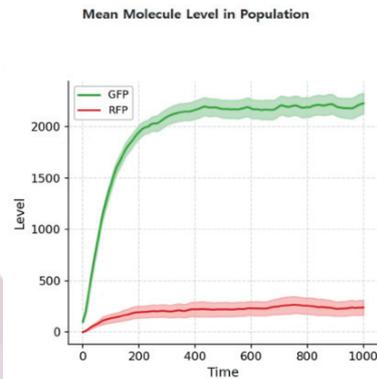
# Stochastic Simulator: Enhanced Toggle Switch

switch2.txt

$G(0) = 100, R(0) = 0$  이라면, 모든 경우에도 G가 우세하게 발현됨.

Toggle switch가 안정적으로 작동하려면 positive feedback이 필요함을 알 수 있음.

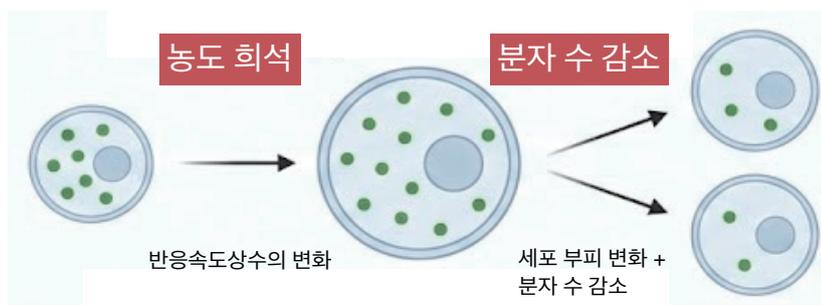
## Mean in population



83

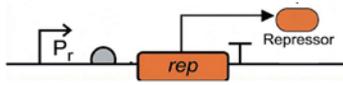
## 또 다른 요인, 세포 분열

- 이전에 Simulation은 반응이 일어나는 공간이 일정하다는 가정임.
- 그러나, 세포는 성장하며 분열하는 역동적인 변화를 보임.
- **세포 부피의 변화**: 초기 상태에서 분열 직전까지 부피는 2배까지 증가하며, 이에 따라 분자의 농도가 희석되는 효과가 발생하여 반응속도가 감소함.
- **Partitioning**: 세포가 분열하면서 세포 내 분자의 수가 절반으로 감소하는 현상이 발생함.



84

## 또 다른 요인, 세포 분열



### simple\_circuit1-2.txt

```

until t=500
save t=1

doubling_time t = 30
set stochastic_division = True
set randomize_molecule_distribution_upon_division = True
set nondividable_molecules = promoter

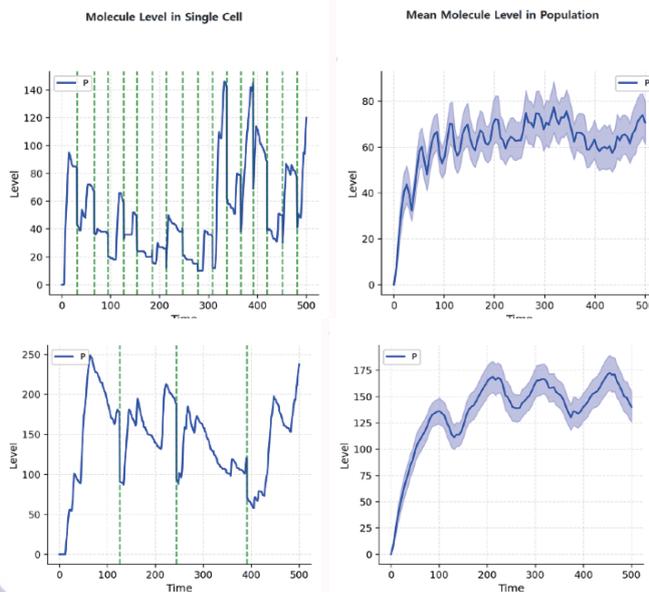
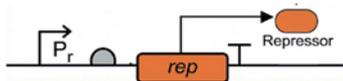
init m = 0
init P = 0
init promoter = 1

param k_tx = 0.1
param k_tl = 10
param dm = ln(2) / 2
param dp = ln(2) / 60

reaction promoter -> promoter + m, rate = k_tx
reaction m -> m + P, rate = k_tl
reaction m -> None, rate = dm
reaction P -> None, rate = dp
    
```

85

## 또 다른 요인, 세포 분열 (doubling time)

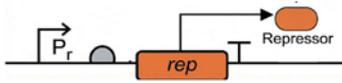


doubling\_time = 30 min

doubling\_time = 120 min

86

## 또 다른 요인, 세포 분열 (다양한 초기상태)



배양 초기에 세포의 상태가 서로 다른 이질성을 부여

### simple\_circuit1-3.txt

```

until t=500
save t=1

doubling_time t = 120
set stochastic_division = True
set randomize_molecule_distribution_upon_division = True
set nondividable_molecules = promoter
set randomize_initial_cell_volume = True

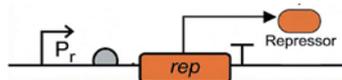
init m = 0
init P = 0
init promoter = 1

param k_tx = 0.1
param k_tl = 10
param dm = ln(2) / 2
param dp = ln(2) / 60

reaction promoter -> promoter + m, rate = k_tx
reaction m -> m + P, rate = k_tl
reaction m -> None, rate = dm
reaction P -> None, rate = dp
    
```

87

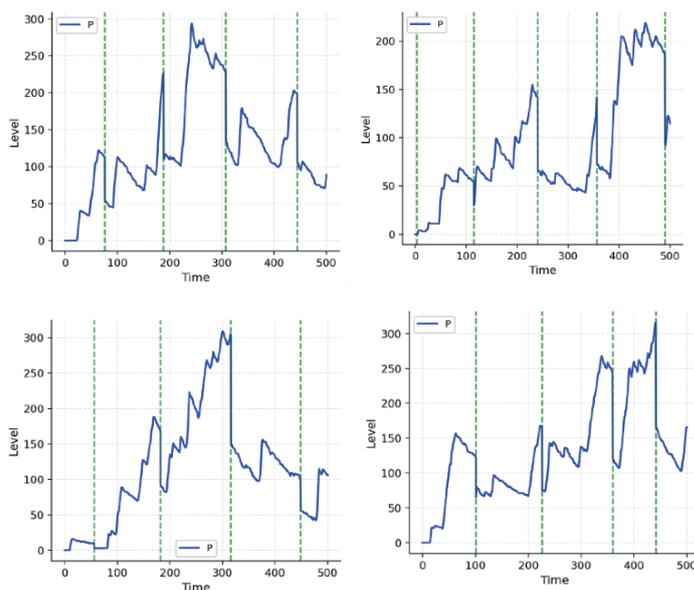
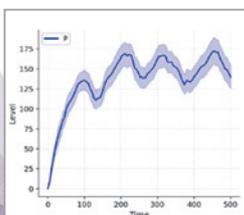
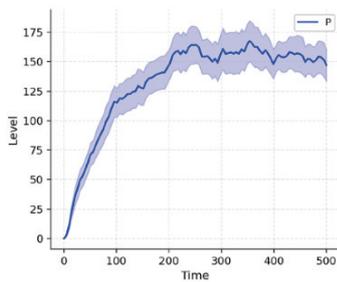
## 또 다른 요인, 세포 분열 (다양한 초기상태)



배양 초기에 세포의 상태가 서로 다른 이질성을 부여

### Individual cells

Molecule level in population

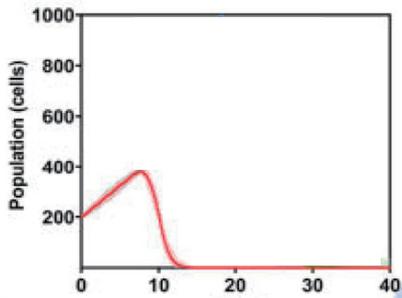
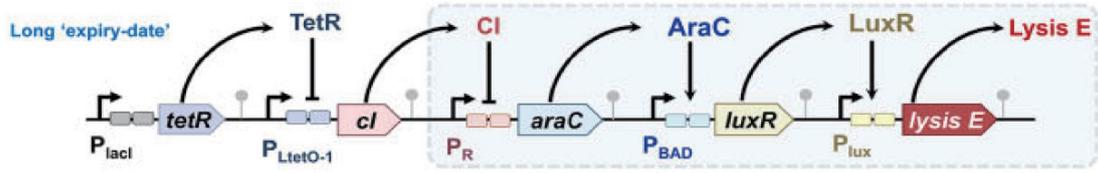


randomize\_initial\_volume=False인 경우

88

## 세포분열과 무작위성의 중요성

- 세포의 수명을 부여하는 feedforward 기반의 유전자 회로



시간이 흐른 뒤 LysisE가 발현되면  
세포가 죽을 것인가?

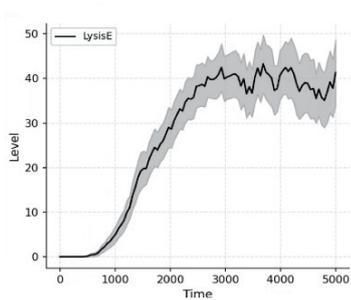
(Tran et al. 2025)

89

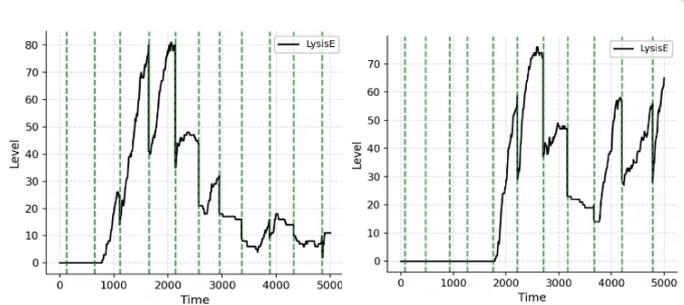
## 세포분열과 무작위성의 중요성

death\_circuit.txt

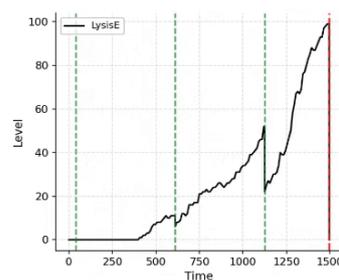
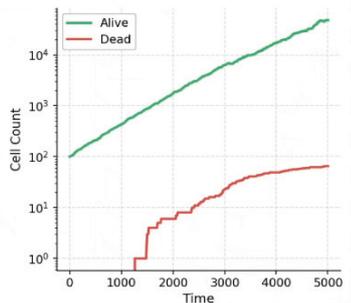
Mean lysisE level in population



개별 세포 내 LysisE



Population



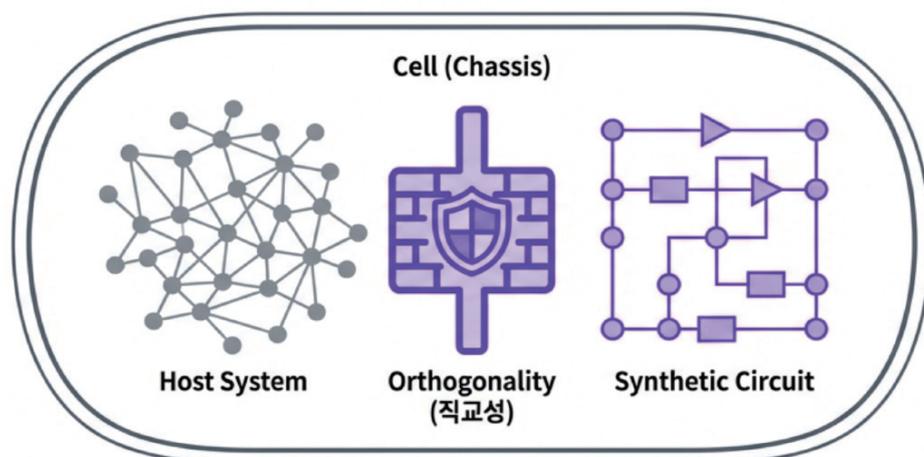
90

## 유전자 회로 개발의 어려움

91

## 직교성과 모듈화

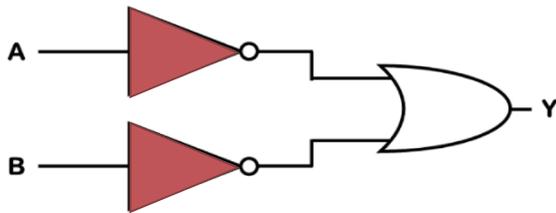
- 시스템 안정성 확보를 위해 직교성과 모듈화가 필수적임
  - **직교성(Orthogonality)**: 합성 유전자회로가 숙주세포(Chassis)의 고유대사과정과 간섭(Crosstalk) 없이 독립적으로 작동하는 특성 .



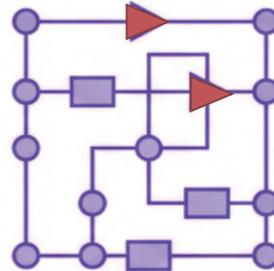
92

## 직교성과 모듈화

- 시스템 안정성 확보를 위해 직교성과 모듈화가 필수적임
  - **모듈화(Modularity)**: 기능단위의 부품 (BioBrick)을 표준화하여, 다양한 시스템에서 재사용 및 재조립이 가능하도록 설계함.



각각의 Gate는 물리적으로 분리되므로 동일한 gate를 여러 군데 사용 가능



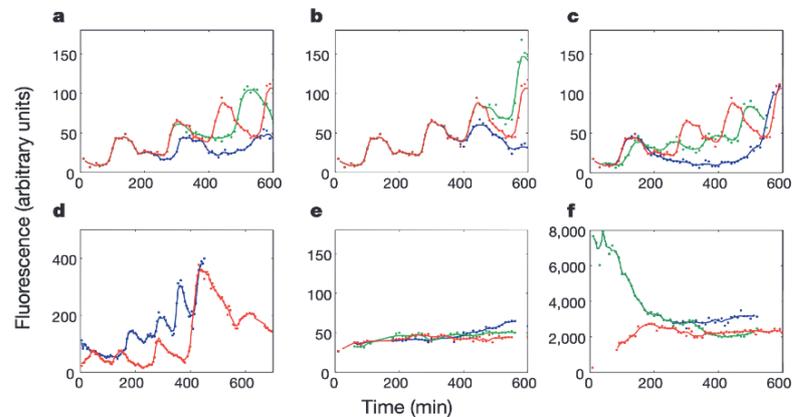
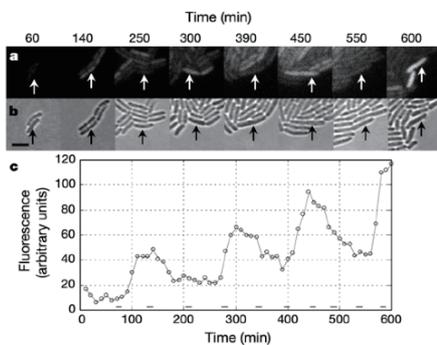
각각의 Gate는 물리적으로 분리가 불가능하므로, 모두 다른 유전자로 개발 해야함

유전자회로는 모듈화가 매우 어려운 문제점이 있어 복잡한 회로 개발이 어려움

93

## Noise

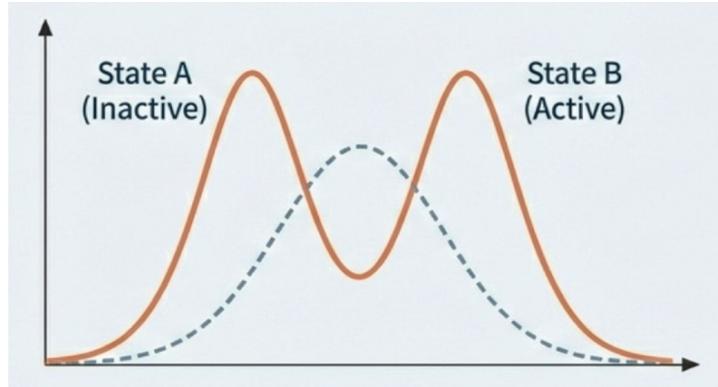
- 세포 내부 혹은 외부의 여러 요인에 의해 유전자 발현에 우연성(확률적)이 빈트가 발생함. 이는 유전자 회로의 불안정성을 야기하는 노이즈가 됨.



Elowitz et al. (2000) 94

## Noise는 오류가 아닌 기능

- 자연계에서는 Noise를 적극적으로 활용

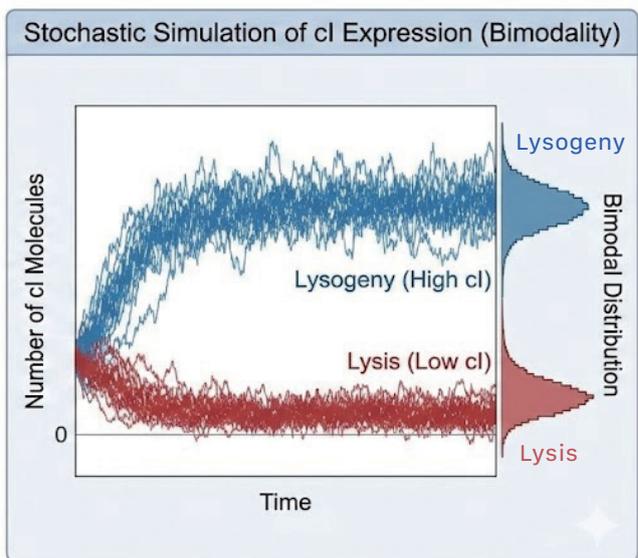
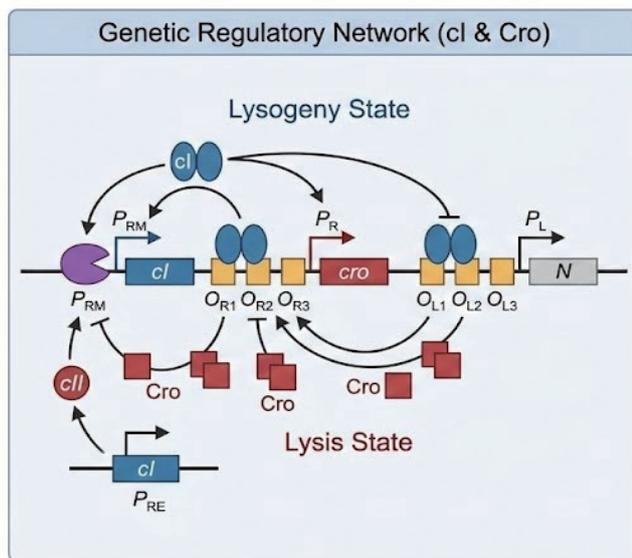


Bimodality: ODE 모델은 단일한 상태(monostable, 점선)일 것이라 예측하지만, 확률론적 모델은 두 가지 상태가 공존할 수 있음.

95

## Bimodality

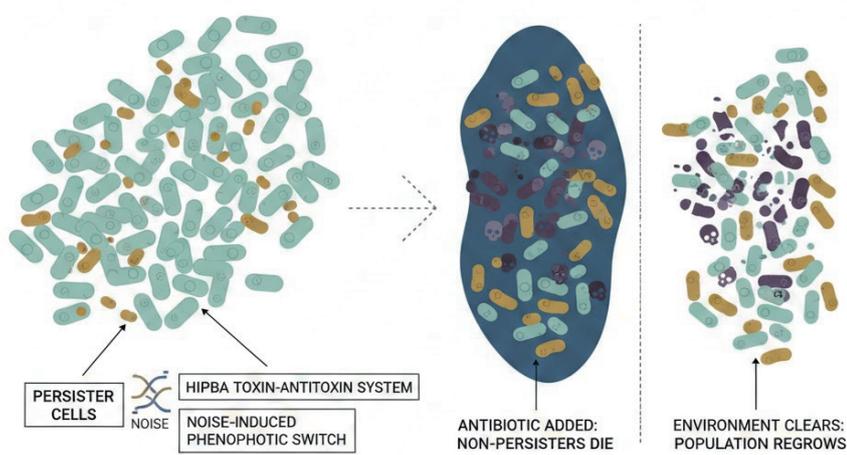
- **Bet-hedging:** 계란을 한 바구니에 담지 않는 것
- Phage lambda가 lysis를 일으킬지 lysogeny 상태에 머물지는 확률적인 영향을 받음.
- 이는 한번에 집단이 멸종하는 상황을 회피할 수 있도록 함.



96

## Persister Cells

- 유전적 변이가 아닌, 유전자 발현의 노이즈를 이용해 persister cell이 발생함. 주로 toxin-antitoxin 발현 균형이 무너져 세포가 휴면 상태에 빠지거나 stress 관련 기전에 의해 발생하기도 함

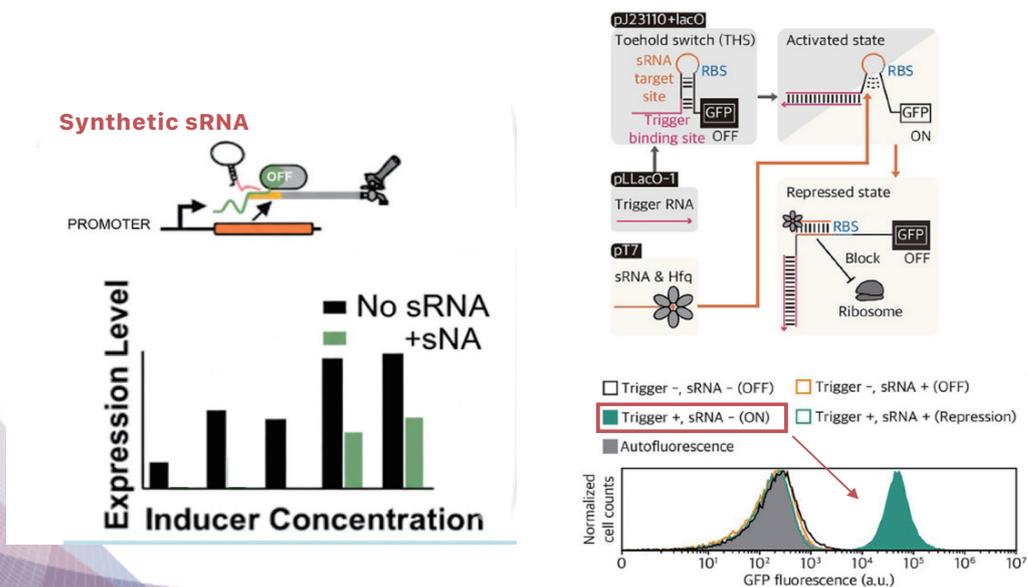


- Persister 는 휴면 상태일 뿐, 저항성을 가진 세포는 아님

Balaban et al (2004), Kussell et al (2005), Veening et al (2008) 97

## Noise

- 유전자 회로 설계시,
  - 노이즈를 줄일 수 있는 부품을 개발 (예, leaky promoter 제어)
  - 노이즈를 적극적으로 이용하는 시스템을 구성



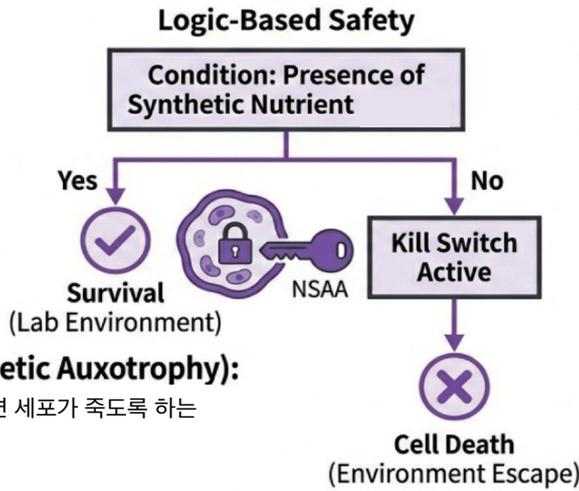
Ren et al (2024), Heo et al (2025) 98

# Safety: Biocontainment

- 개발된 세포는 자신의 임무를 완수한 후 완벽히 사멸되어야 함
- 치료 및 환경 정화용 미생물 (LMO)의 생태계 방출 리스크
  - 치료용 미생물이 지속적으로 생존하여 정상세포를 공격하는 부작용 발생
  - 환경정화용 미생물이 생태계 교란을 일으킬 수 있음

## • Kill Switch:

외부신호/내부신호에 의해 세포가 죽도록 유도하는 시스템

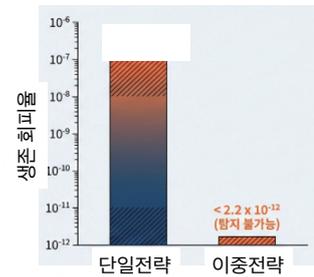


## • 합성 영양요구주(Synthetic Auxotrophy):

특정 영양분이나 물질이 없으면 세포가 죽도록 하는 시스템

## • 다중 안전 장치

여러 시스템을 다중으로 사용하여 안전성을 높이는 전략

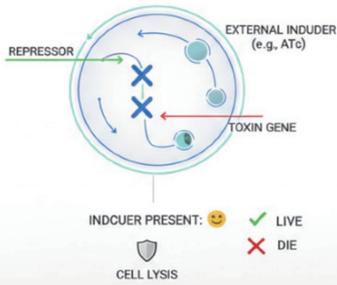


# Safety: Kill Switch

## 1. Deadman Switch

Active Containment System

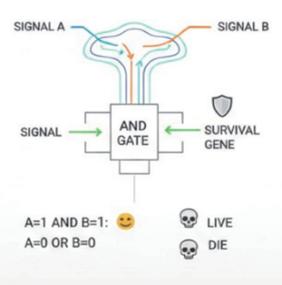
Inducer가 없으면 세포 사멸



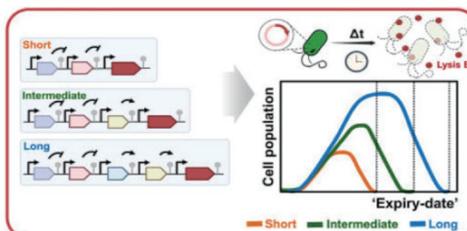
## 2. Passcode-based Kill Switch

Multiplexed Logic Gate

여러 시그널이 모두 존재해야 생존

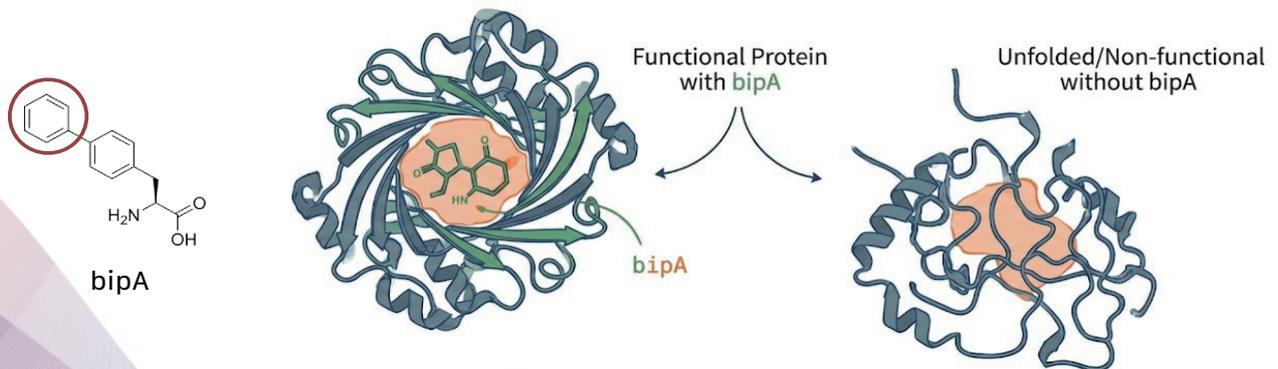


## 3. Timer-based Kill Switch



## Safety: Synthetic auxotroph - bipA

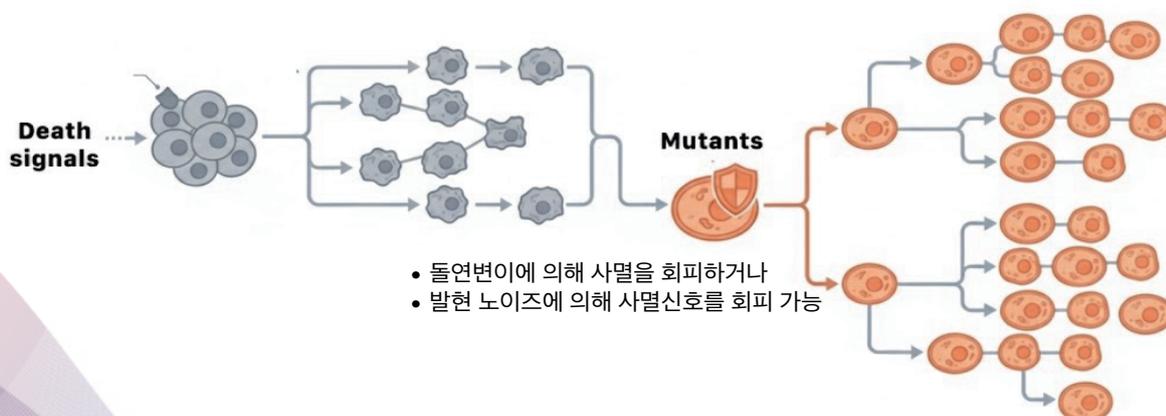
- Non-canonical amino acid인 biphenyl-alanine (Biphenyl-alanine) 이용
- Essential enzyme을 Rosetta를 이용하여 bipA가 있어야만 정상적인 기능을 하도록 재설계
- 이 미생물은 bipA가 없는 환경에서는 생존하지 못함



Mandell et al (2015) 101

## Safety: Escape

- 아무리 뛰어난 유전자 회로나 시스템을 개발한다고 해도 완벽한 사멸 조절은 여전히 어려움.



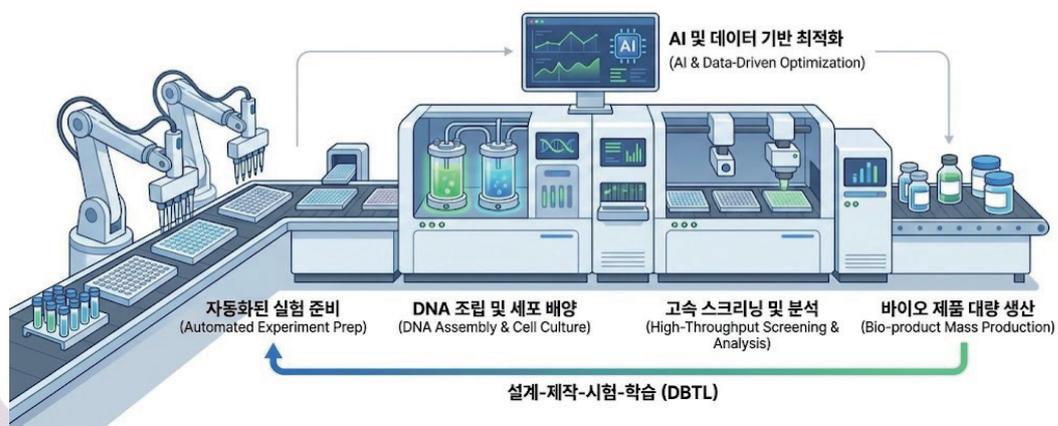
102

## 결론

103

## Synthetic Biology: From Design to Impact

### • Design-Build-Test-Learn (DBTL) Cycle 및 Biofoundry 의 필요성



104

## Designing Biology for a Better Future

- 현재 유전자 회로 설계에는 상당한 어려움이 존재함.
- 이러한 난관을 극복한다면, 기존과는 차원이 다른 새로운 형태의 기술들이 개발될 것이며, 미래 사회에 큰 변화를 가져올 것으로 전망됨

### Programmable Biology:



Significant challenges exist in genetic circuit design



Overcoming these obstacles will unlock new forms of technology



#### Personalized Medicine

- Individual treatment strategy
- Lab-grown organs



#### Sustainable Manufacturing

- Sustainable material production
- Eco-friendly chemical industry



#### Bioremediation

- Safe and efficient environment recovery

105

## 감사합니다

106