

맨하이미아균 지놈 해독

숙신산 대량생산 길 열어

글_이상엽 KAIST 바이오시스템학과 교수 leesy@kaist.ac.kr

1990년 초반 인간지놈프로젝트(Human genome project)의 진행과 함께 세계적으로 지놈 관련 연구가 활발히 이루어지고 있고, 이를 응용한 연구의 중요성이 커지고 있다. 그러나, 대부분의 연구에 국내 연구진들의 참여가 저조한 편이고, 그나마 몇 가지 진행된 지놈 프로젝트의 경우에도 국제적으로 공인된 학술지에 아직은 논문을 내지 못한 상황이었다.

시스템 생명공학 기법으로 전체 대사 특성 규명

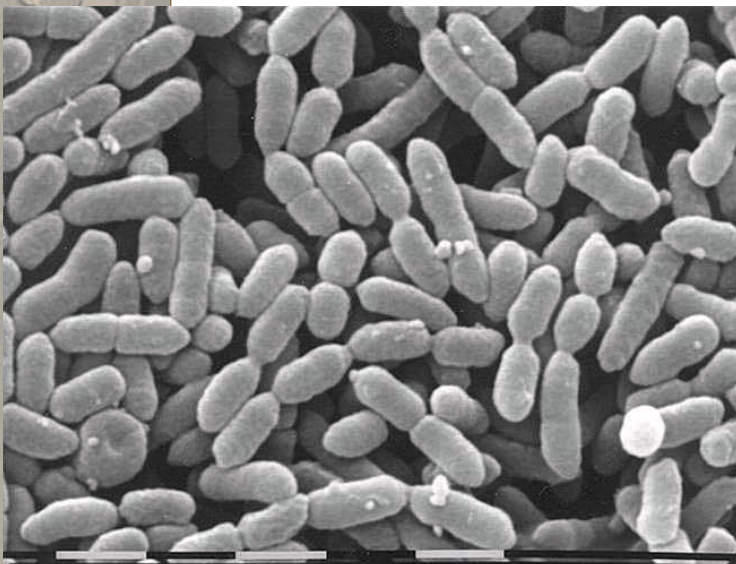
이번에 지놈의 전체적인 해독과 기능의 분석이 이루어진 맨하이미아 속시니시프로듀센스(*Mannheimia succiniciproducens* MBEL55E)는 한우의 반추위에서 직접 분리해낸 한국 토종 균주로,

다방면의 산업 분야에서 널리 사용되고 있는 숙신산(succinic acid, 일명 호박산)을 대량으로 생산할 수 있는 능력을 갖고 있다.

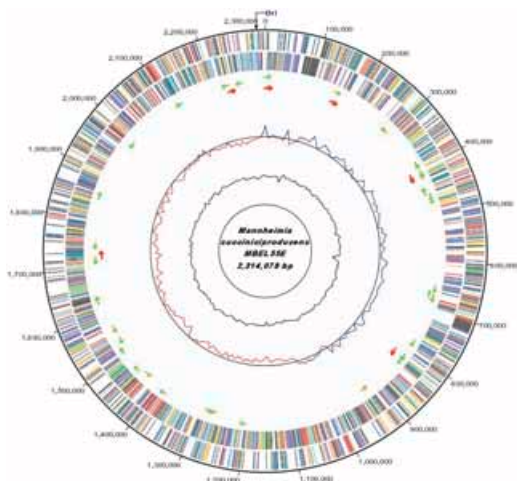
숙신산은 사슬 모양의 형태로 두 개의 카르복실 작용기를 가지고 있는 유기산의 일종이다. 기존의 숙신산 제조는 석유로부터 분리된 원료의 가공을 통하여 이루어졌다. 무수말레인산을 가수분해하여 얻어진 말레인산을 환원시킨 후 탈색 및 재결정 과정을 거쳐 얻어지게 된다. 이와 같이 얻어진 숙신산은 독성이 없고, 식품 등의 물질에 첨가시 적용되는 사용 기준이 없어, 청량음료, 조미료, 염료, 향료 등의 분야에 널리 사용되고 있다.

맨하이미아 균주는 반추위 내부의 혐기(嫌氣) 상태에서 휘발성 지방산(VFA)을 생산한다. 특히, 이산화탄소(CO₂)를 고정하는 과정을 거치기 때문에, 환경적으로 문제가 되고 있는 이산화탄소 증가 문제를 해결하는 데도 한몫을 할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

맨하이미아의 지놈 염기서열의 해독과 유전자의 기능 규명은 제노텍, 바이오인포메틱스 및 한국생명공학연구원 연구팀과의 공동연구를 통해 이루어졌다. 맨하이미아 지놈은 231만4천78개의 염기로 구성되어 있으며, 2천384개의 유전자 후보를 보유하고 있다는 사실을 생물정보학적 기법을 동원하여 밝혀낼 수 있었다. 맨하이미아의 유전자들은 원형의 지놈 전체에 걸쳐 분포되어 있으며, 세포내에서 작용하는 기능별로 분류되어, 전체적인 지놈이 보유하고 있는 특성을 예측하는 데 이용되었다. 이와 같은 지놈 정보의 해석을 위해, IBM의 슈퍼컴퓨터 시스템을 이용



맨하이미아 속시니시프로듀센스



맨하이미아의 유전자 분포지도

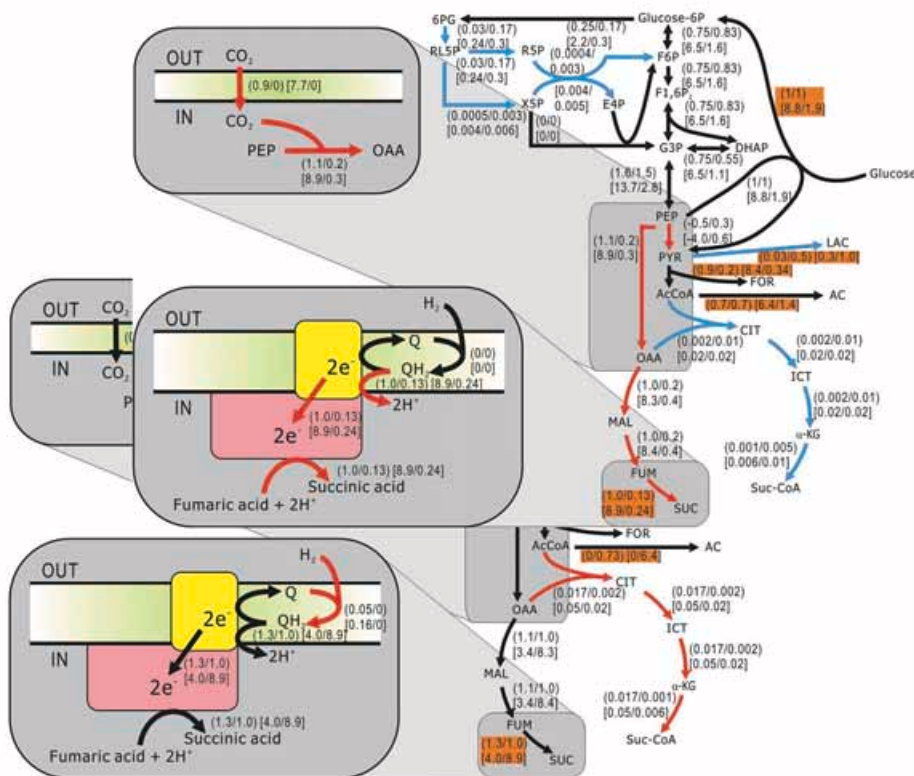
하여, 지놈 서열 정보를 상세히 분석함으로써, 효소 및 주요한 단백질 기능 수행이 가능한 유전자 후보를 예측하는 작업이 진행되었다. 하지만, 단순히 미생물 지놈의 염기 서열을 밝히고, 유전자의 기능이 무엇인지를 밝혀내는 것은 학문적 연구의 목적으로는

가치가 있으나, 산업적으로는 큰 의미를 찾을 수 없었다.

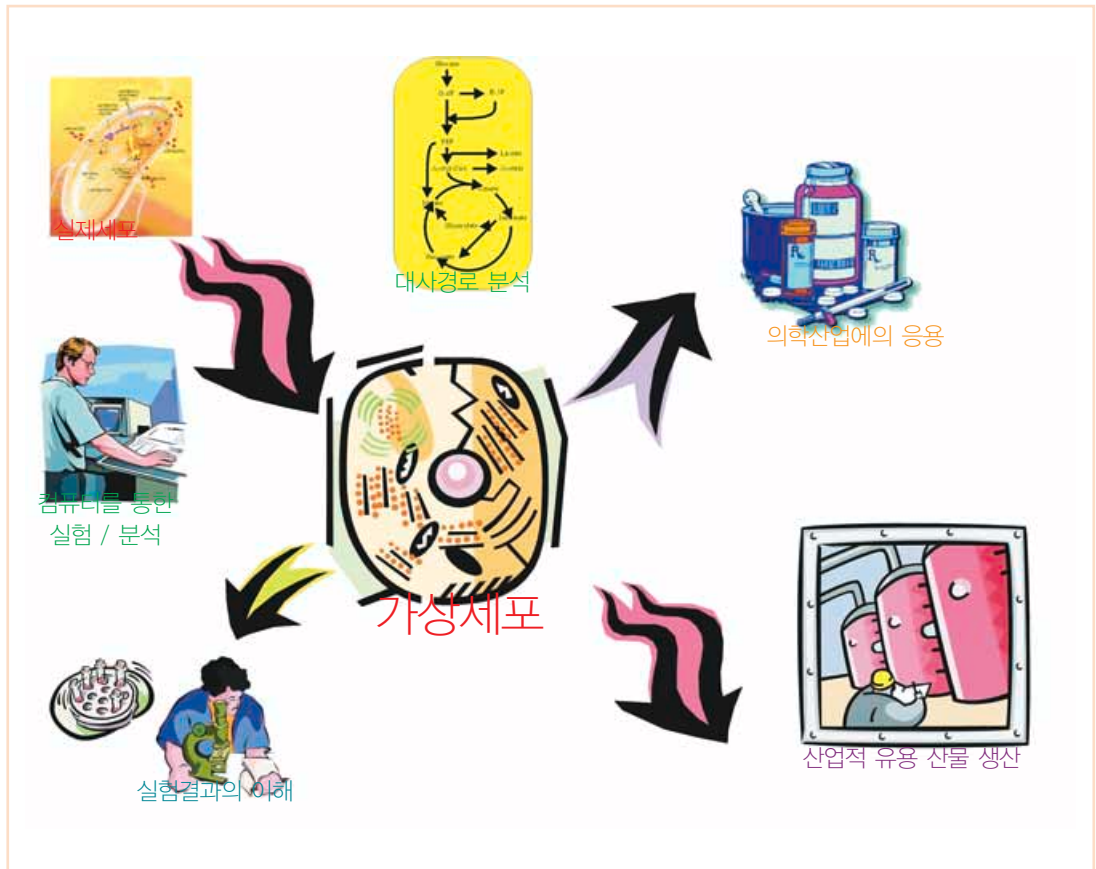
이산화탄소 증가 문제 해결에도 한몫 기대

산업적 의미의 발견을 위해 연구팀에서는 지놈 정보의 전체적인 분석을 통해, 컴퓨터상에 맨하이미아의 가상적인 세포 모델을 구성하고, 이를 활용한 컴퓨터(in silico) 실험으로 다양한 성장 조건에서 맨하이미아 균의 대사(代謝)회로에 대한 특성과 성장특성, 그리고 대사산물(代謝產物)의 생산적 특성을 전체 세포의 수준에서 밝혀내는 작업을 실시하였다.

지놈 정보의 전체적인 분석은 앞에서 얻은 각각의 유전자 후보를 생물정보학 및 비교유전체학 기법을 통해 비교 검색하여 맨하이미아 균주가 보유할 수 있는 생물학적 능력을 예측하는 과정을 거쳐 이루어졌다. 컴퓨터 실험 기법을 통해 맨하이미아 균주는 373개의 효소반응식과 352개의 대사물질로 구성된 신진대사 네트워크를 가지고 있음이 규명되었다. 이 네트



다양한 생산조건에 대한 대사 특성 분석




시스템 생물학 기법을 활용한 가상세포 모델의 개발과 산업적 응용

워크 모델을 이용하여 맨하이미아 지놈 규모의 대사 특성을 파악하기 위해, 세포내 대사 물질의 흐름을 분석하는 기법을 적용하였다.

반추위 내부에서의 기체 조성에 대한 정보 및 다양한 생산 조건에서의 발효 실험 결과로부터 세포내 대사 특성의 변화를 대사 흐름 분석을 통해 계산한 결과에 의하면 이산화탄소가 풍부한 기체 조건의 경우, 질소 조건에 비해 숙신산의 상대적 생산에 관련된 대사 흐름의 양이 8배 가까운 증가를 보였다. 그리고, 수소와 이산화탄소가 1:1 비율로 혼합된 경우에는 이산화탄소 조건에 비해 1.3배 증가함을 확인할 수 있었다. 이 결과를 토대로 세포내 대사 물질의 흐름 변화를 정량적으로 비교할 수 있었던 것이다.

이와 같은 컴퓨터를 활용한 가상적 실험과 실제적인 생명공학실험을 융합하여 지놈의 염기서열로부터

미생물의 대사 특성을 직접적으로 밝혀낼 수 있었다. 즉, 이제까지의 지놈 관련 연구 방식이 가지고 있던 한계점을 뛰어 넘어 지놈 정보로부터 생명공학 관련 제품을 효율적으로 생산해 낼 수 있는 단계까지의 새로운 연구 기법을 제안하고 검증하게 되었다. 특히, 맨하이미아 지놈 정보로부터 유용한 산물인 숙신산을 대량으로 생산할 수 있는 최고 수준의 인프라 기술의 확보가 이루어져 향후, 산업화를 위한 중요한 진전을 이루었다. 맨하이미아 균주의 지놈 해독 결과는 국제적으로 공인된 'GenBank' 데이터베이스에 등록되었다. 



글쓴이는 서울대학교 화학공학과를 졸업 후, 미국 노스웨스턴 대학교에서 화학공학과 석사·박사 학위를 받았다. 제1회 젊은과학자상, 엘머가든상(미국화학회), 대한민국 특허기술 대상, KAIST 연구대상 등을 수상하였고, 닭고깃고 되고싶은 과학기술인에 선정되기도 했다.