

## Micro Column

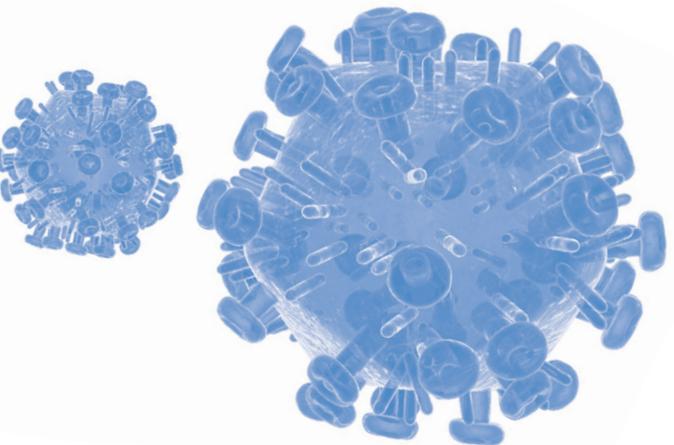
# 미생물의 최소유전체 (microbial minimal genome) 를 밝히기 위하여...

성봉현

한국생명공학연구원 바이오합성연구센터 선임연구원

진화론적 관점에서 보았을 때, 생명의 기원은 무엇일까? 이러한 질문에 답하기 위해 1950년대 밀러와 유리(Miller-Urey)가 원시대기에서 아미노산과 같은 간단한 형태의 유기물이 합성될 수 있음을 보인 이래로<sup>(1)</sup>, 많은 연구자들이 태초의 생명에 대한 연구를 수행하였다. 생명과학의 기술이 발전하면서 DNA 서열 분석을 통해서 각종 생명체의 유전 정보가 쌓이게 되었고, 이를 바탕으로 생명체를 이룰 수 있는 최소 유전자의 수는 얼마이며, 생명체를 구성할 수 있는 최소 크기의 유전체(genome)를 밝히기 위한 연구가 이루어지고 있다.

미항공우주국(NASA)에서도 최소유전체에 관심을 가졌었다. 1996년 화성운석에 존재하는 생명체 화석에 대한 많은 논쟁이 있었다. 이에 미항공우주국에서는 1998년 만약 화성에 생명체가 존재한다면, 생명체를 검출하기 위한 최소의 생명체 크기를 알아야 할 필요가 생겨, 다양한 분야의 과학자들을 모아 아주 작은 미생물의 최소크기는 얼마나 될지



에 대한 워크숍을 개최했다.

이때 계산적으로 최소생명체를 위해서는 250에서 450개의 유전자가 필요할 것이며 지름은 약 250에서 300nm가 될 것이라고 추정하였다<sup>(2)</sup>.

생명과학분야에서는 미생물의 유전체에서 성장에 꼭 필요한 필수유전자를 밝히기 위하여 3가지 연구방법이 수행되었다. 첫 번째로 computer를 이용하여 지금까지 축적된 여러 미생물의 유전체 정보에서 여러 미생물에 공통적으로 존재하는 유전자를 찾았다. 여러 미생물에 공통적으로 존재하는 유전자라면 진화의 초기부터 존재했을 것이며, 생명체가 살아가는데 필수적인 유전자일 것으로 생각하였다. 1996년 Koonin에 의해 처음 분석된 뒤 추가 수정을 거쳐 299개의 유전자가 필수 유전자라고 추정되었다. 두 번째로는 유전체

에 트랜스포존(transposon)을 삽입한 뒤, 삽입 위치를 확인하여 트랜스포존이 삽입된 유전자는 생존에 필요하지 않은 유전자이고 삽입되지 않은 유전자는 필수유전자로 판별하는 방식의 연구가 수행되었다. 이 경우 *Mycoplasma genitalium*의 경우 250-350개의 유전자가 필수 유전자라고 밝혀졌고 *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa*의 경우 약 600여 개의 유전자가 필수유전자라고 추정되었다. 세 번째는 미생물 유전체에 존재하는 유전자를 하나씩 제거하여, 제거 시 미생물이 살지 못하는 유전자를 연구하는 방법이다. 그 결과 *Bacillus subtilis*는 271개, *E. coli*는 303개의 유전자가 필수유전자라고 밝혀졌다. 이처럼 다양한 방법으로 미생물들의 필수 유전자를 찾는 연구가 수행되어 왔지만, 필수유전자 여부는 미생물의 생활환경에 따라서 변하게 된다는 것과 각각은 필수유전자가 아니지만 동시에 제거하면 미생물이 살지 못하는 synthetic lethality 유전자가 존재하기 때문에 필수유전자를 찾는 일은 생각만큼 단순한 작업이 아니다.

최소유전체에 대한 정보를 밝힌 다음, 실제로 이러한 최소 유전체를 실제로 만들기 위한 연구가 수행되었다. 최소유전체 생명체를 구축하는 방법은 상향식(bottom-up)과 하향식(top-down)으로 나누어져 연구가 수행되었다. 상향식은 유전정보의 기본단위인 DNA를 합성해서 최소유전체를 만드는 방식이고, 하향식은 기존에 존재하는 생명체에서 불필요한 유전자들을 제거해서 최소유전체를 구축하는 방식이다.

상향식 연구 방식에 따라서 최소유전체를 만드는 연구에서는 현재 자연계에 존재하는 작은 크기의 유전체를 화학적

으로 합성하는 방법 개발에 대한 연구가 진행되고 있다. J. Craig Venter Institute에서는 1.08Mb의 *Mycoplasma* 유전체와 쥐의 미토콘드리아 유전체를 합성하였다<sup>(3)</sup>. 그리고 이를 다른 미생물에 성공적으로 이식(transplantation)하였다. 이탈리아의 Luisi PL과 일본 동경대의 Ueda 그룹은 in vitro 상에서 약 100개 내외의 유전자를 이용하여 아주 단순한 생명체를 만들고, 생명체의 기본 조건인 유지, 번식, 진화가 가능함을 보였다<sup>(4)</sup>.

하향식 연구 방식에 의해 최소유전체를 만들기 위해서, 모델 미생물로 사용되는 *E. coli*, *B. subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Clostridium glutamicum*의 유전체에서 불필요한 유전자들을 제거하는 연구가 수행되었다. 각각 전체 유전체의 29.7%, 24.0%, 5.0%, 5.7%가 제거된 유전체(reduced genome)을 구축하였다<sup>(5)</sup>. 국내에서는 KAIST 생명과학과의 김선창 교수 연구진이 *E. coli*를 이용하여 최소유전체를 구축하는 연구를 수행하였으며<sup>(6)</sup> 글로벌 프론티어 “지능형 바이오시스템 설계 및 합성” 사업단을 구성하여 보다 깊이 있는 최소유전체 합성 연구를 수행 중이다.

이상과 같이 연구되고 있는 최소유전체는 불필요한 대사 회로가 없어졌기에 우수한 산업용 발효균주로 활용될 수 있어 일본의 생명공학 회사에서 연구가 진행 중이며, ‘합성생물학’의 도래와 함께 새로운 생명체를 만들기 위한 기본 구성요소(platform genome)로 인식되고 있다. 아직까지 완전한 최소유전체 연구가 구축된 것은 아니지만 systems biology 연구결과의 도움을 받아 보다 최소유전체에 가까운 유전체를 만들기 위한 연구가 진행 중이다.

## ▶ 참고문헌

1. Miller SL (1953) Science 117(3046):528-9; Miller SL & Urey HC (1959) Science 130 (3370):245-51; [http://en.wikipedia.org/wiki/Miller-Urey\\_experiment](http://en.wikipedia.org/wiki/Miller-Urey_experiment)
2. Size limits of very small microorganisms: Proceedings of a workshop (<http://www.nap.edu/catalog/9638.html>)
3. Daniel G et al. (2010) Science 329(5987):52-6; Gibson DG et al. (2010) Nat Methods 7(11):901-3
4. Szostak JW et al. (2001) Nature 409(6818):387-390; Murtas G (2010) Syst Synth Biol 4(2):85-93
5. Feher T et al. (2007) Chem Rev 107(8):3498-513.
6. Yu et al. (2002) Nat Biotechnol 20(10):1018-23; Yu et al. (2008) Nucleic Acids Res 36(14):e84; Lee JH et al. (2009) Microb Cell Fact 8:2.