

미생물 유전체 연구 현황

이유경 · 이정현 · 이흥금

한국해양연구원 미생물연구실

서론

제4의 물결, 게놈혁명, 바이오테크 폭풍...

작년 6월 [인간 유전자 지도] 초안이 발표되면서 바이오테크 시대의 도래가 선포되었다. 타임지와 비즈니스위크지는 향후 100년은 '바이오테크의 시대'가 될 것이라고 예견했고, 제3의 물결로 널리 알려진 엘빈 토플러(A. Toffler)는 유전체 분석 연구가 디지털혁명과 DNA혁명을 결합시키는 토대를 제공하고 이 결합은 조만간 '제4의 물결'을 만들어 낼 것이라고 예측했다. 이와 함께 생명공학산업의 금맥을 찾는 경쟁이 전 세계적으로 일어나서, 특히 출원들도 미국 셀레라 제노믹스사의 6,000여 건을 비롯해 봇물처럼 터졌다. 이러한 유전정보를 선점하기 위한 각국의 경쟁은 '소리 없는 전쟁'에 비유된다. 왜냐하면 염기배열 지도의 완성으로 인해 세계 각국은 유전자 기능에 관한 연구를 할 수 있게 되고, 이 연구 결과로 각 국가에 유전자 특허와 바이오산업에서의 우위권을 선점할 수 있기 때문이다.

우리나라의 경우 미국과 영국 등 6개 선진국의 16개 연구소를 비롯한 총 350여 개 연구기관이 참여했던 HGP(Human Genome Project) 국제협력기구에 소외되었던 뼈아픈 경험이 있다. 그러나 바이오 산업의 토대가 될 유전체 연구의 번두리에 머물지 않기 위해 장기간의 국가연구개발사업인 21C 프론티어 연구사업으로 1999년 [인간 유전체 기능 연구사업]을 시작했으며 올해는 국가유전체센터(National Genome Center) 설립도 추진하고 있다.

미래의 생물학은 유전체 연구에 달려있다고 해도 과언이 아니다. 그런데 인간 유전체 연구만큼 지구상의 다양한 생물종에 대한 유전체 연구도 중요하다. 특히 미생물은 지구 생태계의 근간을 이루고 있으며, 그들의 다양한 물질대사 능력과 상호작용은 중요한 산업용 소재를 제공해준다. 따라서 미생물 유전체 연구는 이런 미생물의 지구 생태계 내의 역할을 이해하고 응용한다는 측면에서 수행되어야 할 것이다. 미생물은 유전정보량이 인간 유전자처럼 방대한 규모가 아니므로 산업미생물, 병원균, 환경미생물, 농업미생물, 극한미생물 등의 유전자 연구에 대한 집중적인 투자로 인간게놈 연구에서의 낙후성을 만회할 수 있을 것으로 기대된다. 이 글에서는 전 세계 미생물 유전체 연구 현황을 파악하고 앞으로 연구결과의 이용 가능성을 예측해 보며, 또한 해양미생물의 유전체 연구 현황과 우리나라의 유전체 연구 상황을 살펴보고자 한다.

유전체 분석 역사

유전체(Genome)라는 용어는 1916년 독일의 식물학자 Winkler에 의해 처음 제안되었으며 유전자(Gene)와 염색체(chromosome) 두 단어를 합성해 만든 말이다. 유전체는 한 생물에 담긴 유전 정보 전체를 의미하며 세포의 정상적인 기능수행에 필요한 유전자를 모두 갖고 있는 한 벌의 염색체를 가리킨다.

유전체의 완전해독은 크게 3단계로 나누어 진행된다. 첫째는 유전체의 부분 염기서열을 결정하여 나열하는 단계(sequencing phase)이며, 두 번째는 부분 부분의 염기서열 조각을 서로 결합하여 전체 염기쌍을 일렬로 나열하는 작업이다(assembly phase). 마지막 세 번째는 밝혀진 전체 염기서열에서 각각의 유전자를 동정하고 기능을 규명하는 단계이다(gene annotation phase). 이와 같이 유전체 연구는 DNA 염기서열이 어떤 구조를 가지고 어떻게 배열되어 있는지를 나타낸 유전자 지도를 작성하고 각각의 유전자에 대한 기능분석과 그 활용기술을 개발함으로써 완성된다. 현재 인간을 비롯한 많은 생물에서 두 번째 단계까지 연구가 완성되었고 유전자의 기능을 찾는 마지막 작업이 한창이다.

유전체 연구의 대표주자인 HGP(Human Genome Project)가 전 세계의 공식적인 프로젝트로 출범하기까지는 상당한 준비기간이 있었다. 1985년 5월 산타크루스에 있는 캘리포니아 대학에서 인간 유전체의 해석을 주제로 최초의 국제회의가 소집된 이후, 1986년 미국 에너지성(Department of Energy, DOE)에서 처음으로 인간 유전체의 염기서열분석을 목표로 하는 인간 유전체 프로그램을 시작한다고 공표하였다. 그 뒤 미국 국립보건원(National Institute of Health, NIH)에서도 그 필요성을 인식하여 1987년 2월 미국 의회와 예산위원회에서 유전체 연구기금을 국립보건원의 예산으로 편성하였다. 1988년 2월 국립연구협회(NRC)가 [인간 유전체 해석 및 지도작성] <Mapping and Sequencing the Human Genome>에 관한 보고서를 발표하면서 이 연구는 구체화되기 시작하였고 연간 2억 달러에 이르는 예산과 함께 유전체 연구프로그램이 제안되었다. 드디어 1990년에 미국 NIH와 DOE가 공동으로 인간 유전체 사업에 대한 1단계 5개년 계획(1991-1995)을 수립하였다. 이 계획은 유전자의 물리적 지도의 작성, DNA 염기서열 결정 기술의 개발, 모델 생물의 유전체 연구, 생명정보학, 윤리적, 법적, 사회적 고려, 연구 연수, 기술 개발 및 이전 등을 포함하는 인간 유전체 사업의 모든 것을 다루었다. 1990년에 계획을 세울 당시에는 필

요한 기술 개발에 상당한 시간이 필요할 것으로 예상되었으나 실제로는 많은 목표에서 예측보다 일찍 결과를 얻게 되어 1993년에 다시 DOE와 NIH가 새로운 5개년 계획(1994~1998)을 수립하였고 1997년 6개국의 16개 연구소로 구성된 HGP를 총지휘할 국립 인간 유전체 연구소(NHGRI)가 설립되었다. 그 뒤 미국뿐만 아니라 영국, 프랑스, 독일, 이스라엘, 이탈리아, 네덜란드, 러시아, 스웨덴, 덴마크, 캐나다, 중국, 일본, 브라질, 멕시코 등이 합류하여 18개 국가가 참여한 인간 유전체기구(HUGO)를 중심으로 인간 유전체에 대한 본격적인 대규모 염기서열결정 작업이 진행되었다.

한편 NIH에서 유전체 연구를 맡았던 크레이그 벤터가 HGP를 앞지를 수 있다는 확신으로 NIH를 나와 바이오 벤처기업 셀레라 제노믹스를 세웠고 이 민간기업과의 경쟁이 자극되어 당초 2005년까지 사람의 유전자지도 및 사람의 DNA서열을 다 밝히는 계획이 앞당겨져서 2000년 6월 26일에 HGP와 셀레라 제노믹스는 인간의 DNA 염기서열 30억쌍 중 90%인 27억쌍을 해독한 '인간 유전자 지도 초안'을 공동으로 발표했다. 나머지 10%는 염색체의 양쪽 끝부분에 위치한 의미 없는 염기서열로 이들은 앞으로 3년 이내 모두 밝혀질 것으로 예상된다.

미생물 유전체 연구는 인간 유전체 연구의 전 단계 작업으로 진행되었다. 지난 1990년부터 시작된 HGP가 거둔 첫 결실은 1995년 인플루엔자균(*Haemophilus influenzae*) 염기서열 규명이다. 인플루엔자균은 180만 여개 염기쌍으로 이루어졌으며 이중 유전자는 1,709개로 나타났다. 같은 해인 1995년에는 세포기생 병원균이며 게놈 크기가 가장 작은 세균으로 총 580 kbp의 DNA가 470개의 유전자를 코딩하고 있는 *Mycoplasma genitalium*의 염기서열이 밝혀졌다. 이 생물은 생명 유지를 위한 최소한의 유전자 세트를 알려주는 모델이 되고 있다. 그 뒤 1996년 3종, 1997년 5종, 1998년 6종, 1999년 5종의 미생물 유전체가 꾸준히 발표되다가 작년에는 급격히 늘어 13종의 미생물 유전체가 논문으로 발표되었다. 현재 206 균주에 대한 유전체 연구가 수행되고 있어 앞으로 발표되는 유전체 정보는 기하급수적으로 늘 것으로 예상되고 있다.

미생물 유전체 연구 지원기관과 투자현황

미생물 유전체 분석 연구를 지원하고 있는 기관으로는 미국이 에너지성(DOE), ONR(Office of Naval Research), NIDCR(National Institute of Dental and Craniofacial Research), DARPA(Defense Advanced Research Projects Agency), NSF(National Science Foundation), NIAID(National Institute of Allergy and Infectious Diseases), OBER(Office of Biological and Environmental Research), USDA(United States Department of Agriculture), 국립보건원(NIH)으로 가장 다양하며 각 기관에서 필요로 하는 미생물 균주를 선별하여 지원하고 있다. DOE와 OBER는 환경 및 산업적으로 유용한 미생물을, NIDCR, DARPA, NIAID, NIH는 사람과 동물 병원균을,

USDA는 식물 병원균 유전체 연구를 주로 지원하고 있다. 이와 별도로 민간기업인 Diversa Corporation(San Diego, CA), Molecular Dynamics(Sunnyvale, CA), Integrated Genomics Inc.(Chicago, IL), Dairy Management, Inc., Merck Genome Research Institute(West Point, PA) 등에서도 미생물 유전체 연구를 집중적으로 지원하고 있는 실정이다.

유럽연합의 경우 European Union이나 European & Canadian Consortium에서 공동으로 지원하기도 하지만 각 국에서 독자적인 연구도 수행하고 있다. 영국의 제약회사인 웰컴 트러스트(Wellcome Trust)는 영국의 생거 유전체 연구소(Sanger Genome Center)의 Sanger Pathogen Programme을 통해 신약개발을 목표로 현재 18종의 병원균 유전체를 분석하고 있다. 이들은 '병원균 유전체연구조합'(Pathogen Consortium)을 구성하여 앞으로 4년 내에 모든 병원균에 대한 모든 유전체 연구를 종료하겠다는 계획을 갖고 이 연구조합에 참여할 기관과 회사를 세계적으로 공모하고 있다. 영국은 이밖에 MAFF(Ministry of Agriculture, Fisheries and Food), BBSRC(Biotechnology and Biological Sciences Research Council)와 같은 정부 기관과 Beowulf Genomics 같은 기업에서 미생물 유전체 연구를 지원하고 있다. 프랑스는 주로 인간 유전체 연구에 집중적인 투자를 하고 있으며 미생물 유전체 연구는 Institut Pasteur와 MENRT에서 지원하고 있다. 독일의 Ministry of Lower Saxony, BYK Gulden, BMBF(Bundes Ministerium für Bildung und Forschung), BASF, 네덜란드 NWO(Netherlands Organization for Scientific Research), 벨기에 Region Wallonne, 스웨덴 SSF(Swedish Foundation for Strategic Research) 등에서도 미생물 유전체 연구를 적극 지원하고 있다.

그밖에 남미의 브라질에서는 FAPESP(The State of Sao Paulo Research Foundation)에서, 아시아는 일본 NITE(National Institute of Technology and Evaluation)과 중국 CNCBD, Chinese Ministry of Public Health 등에서 국가적으로 미생물 유전체 연구를 지원하고 있다. 일본은 과기처, 후생성, 농림성, 문부성 및 통상성의 주관으로 인간과 모델생물 유전체 연구를 추진하였으며 일부 산업미생물은 전체 염기서열 분석을 완료한 상태이다.

미국 정부의 유전체 연구 선점은 이미 1992년 '21세기를 향한 생물공학기술 주도정책' 수립에서 나타난다. 연방정부 차원에서 보건부, 상무부 등 12개 중앙정부와 주 정부에서 생물산업관련 업무를 체계적으로 지원하기 시작했다. 미국은 한 해의 국가 총 연구개발투자비의 21.5%에 해당하는 178억 달러를 NHGRI(National Human Genome Research Institute)와 NCI(National Cancer Institute) 등 16개 기관을 지휘하고 있는 NIH에 투입한 바 있다.

한편 인간 유전체 연구의 주도권을 뺏긴 일본은 응용분야에선 우위를 선점하겠다는 정부투자를 급격히 늘리고 있다. 작년 과기청 등 10개 정부부처가 참여하는 유전체 관련 예산은 총 561

억 엔으로 전년보다 123% 증액했다. 관련부처가 협동하여 만든 '생명공학산업 창조를 위한 기본방침'에 근거를 두고 2010년까지 현재 1조 엔 시장을 25조 엔까지 키우고, 1천 개의 바이오 벤처를 설립하겠다고 한다.

우리나라의 미생물 유전체 연구현황

선진 7개국 뿐만 아니라 유럽과 남미, 아시아 등 전 세계 4,000여 개 연구기관이 '유전자전쟁' 중인 현재, 우리나라는 얼마나 생명공학 산업전을 준비하고 있는가? 우리나라도 2001년을 '생명공학의 해'로 선언하고 B-KOREA를 건설하기 위해 연간 50억 원을 지원하고 100명이 참여하는 국가유전체 센터를 통해 인간·동물·식물/미생물 유전체 및 생물정보학 연구에 관한 정보·인력의 통합 관리하겠다는 계획을 발표했다. 이미 1999년 정부가 21세기 프론티어 사업의 일환으로 1인간 유전체 기능연구 사업단을 시작하면서 유전체 연구가 활발해졌다. 정부는 1999년부터 오는 2010년까지 이 사업단에 모두 1,740억원을 투입하여 인간 유전체의 기능분석 및 활용을 통해 한국인에 다발하는 위암·간암 등의 난치성 질환의 진단과 예방 및 치료기술개발, 신약개발을 본격 추진하고 있다. 이 연구단은 후발주자의 이점을 살려 유전체 전체를 연구하기 보다 우리나라 사람들의 질병과 관련된 유전자 및 한국인 특이 SNP(Single Nucleotide Polymorphisms)를 중심으로 연구를 진행 중이다.

우리나라의 미생물 유전체 연구는 이제 막 기지개를 폈다고 할 수 있다. 인간 유전체 기능연구 사업단에서 위암이나 위염과 관련이 깊은 것으로 알려진 *Helicobacter pylori*의 염기서열을 연구시작 2개월만에 95% 이상 분석, 1차 초안 및 고해상도 지도를 완성해 놓았다. 또한 서울대학교 실험실에서 창업한 마크로젠이 미국 셀레라사처럼 컴퓨터를 통한 랜덤 샷건(Random Shotgun) 방식을 주축으로 대체에너지 산업분야에서 연구가 진행되어 온 알코올 발효균주인 *Zymomonas mobilis*의 전체 염기서열을 해독하였다. 이 균주는 빠른 당대사를 유지하며 포도당 등 에너지원의 2-2.6%는 자체 생육에, 나머지 98%는 에탄올과 CO₂생산에 사용하며 발효조건에 따라 다양한 부산물을 생성시켜 혈장 대용제, 면역제 등과 같은 의약품 생산분야 등에 응용될 수 있어 마크로젠은 앞으로 칩 개발 및 특허화를 진행할 계획이다. 한편, 대덕 바이오커뮤니티에 자리잡은 제노텍은 *Bacillus* 균의 염기서열을 해독하고 있다.

그러나 유전체 연구가 집중적인 연구비 투자가 요구되기 때문에 전반적으로 미생물 유전체 연구는 미미한 실정이며 분석하고 있는 미생물 균주도 이미 외국에서 분석을 끝낸 것들이어서 국내 생명공학 및 제약산업에서 좀더 빠른 시일 내에 효과를 거둘 수 있는 경쟁력있는 새로운 균주의 확보와 유전체 연구가 절실하다. 한편, 앞으로 유전체 연구의 목표를 전체 염기서열 분석으로 할 것인지 아니면 연구 또는 이용목적에 부합하는 유전자 균을 다룰 것인지에 대한 선택이 필요하다. 왜냐하면 기존의 염기서열 분석 결과, 유전자 가운데 많은 부분이 다른 미생물과

매우 유사하기 때문이다. 예를 들어 *Thermoplasma acidophilum* ORF의 17%는 *Sulfolobus solfataricus*라는 박테리아의 유전자들과 유사한 것으로 밝혀졌다. 따라서 유전체 연구를 시작할 때 노력과 비용투자 가치를 따져서 구체적인 목표를 잡고 시작하는 것이 바람직하다고 하겠다.

우리나라의 유전체 연구는 지난 1996년부터 미래원천기술사업의 일환으로 본격화 되었으나 세계 수준에 비하면 지극히 초보단계이다. 연구비도 미국의 경우 연간 1조원에 달하지만 우리는 10억원 규모이다. 다만 우리나라도 2002년까지 바이오 산업 펀드를 1,000억원 규모로 확충하기로 하고 바이오산업을 정보통신산업에 이은 '21세기 주력 성장산업'으로 선정해 범정부 차원의 투자, 육성 정책을 펴나가겠다고 하므로 앞으로 유용 미생물 유전체 연구도 활발해 질 것으로 기대된다.

왜 미생물을 연구하는가?

미생물이란 우리가 사는 주변 환경과 우리의 몸, 우리가 먹는 음식과 물, 심지어 우리가 숨쉬는 공기 중에 살고 있는 세균(bacteria), 고세균(archaea), 원생동물(protozoa), 미세조류(microalgae) 그리고 균류(fungi)를 말한다. 미생물은 지구 생물량의 약 60%를 차지하며 지구상의 어떤 환경에서도 존재한다. 다른 생물은 살 수 없는 혹한의 남극 얼음 속에도, 뜨거운 온천수나 심해저의 열수구에서도 엄청나게 높은 압력이 미치는 심해저에서도, 빛이 전혀 없는 동굴 속과 토양과 바다 속에도 미생물은 살고 있다. 높은 방사능에 노출되어도, 산소가 전혀 없어도, 고농도의 염분이나 강산 또는 강알칼리 용액에서도, 무기물만이 유일한 영양공급원인 환경에서도 곳곳에 살아가는 미생물이 있다. 미생물의 다양성과 환경에 대한 넓은 적응력을 이용할 때 환경 폐기물 제거, 에너지 생산, 의약, 산업 공정, 농업 및 다양한 생명공학산업에서 오랫동안 풀지 못했던 숙제들의 해답을 얻을 것으로 기대하고 있다. 무엇보다 대다수 미생물의 경우, 사람 등 고등동물보다는 훨씬 작은 크기의 유전자를 가지고 있다. 이것은 유전체 연구 재료로서 미생물이 갖는 가장 큰 매력이다. 이와 같은 이유로 미국 DOE에서는 1994년에 미생물 유전체 연구계획(Microbial Genome Program; MGP)을 수립하고 다양한 미생물에 대한 유전체 연구를 수행하여 왔다.

또한 미생물은 사람의 질병과 밀접한 관계가 있다. 따라서 병을 일으키는 직접적 원인인 미생물 유전자의 기능을 연구함으로써 치료 및 예방제의 개발이 가능한 것이다. 여기에 한국인의 경우 단위 인구당 사망률 세계 1위인 간질환의 주요원인인 B형 및 C형 간염바이러스, 위궤양의 직접 원인균인 헬리코박터, 전 세계 최고의 사망률을 보이고 있는 말라리아 병원균 등이 포함된다. 이 때문에 영국의 제약회사인 웰컴 트러스트(Wellcome Trust)는 Sanger Pathogen Programme을 통해 신약개발을 목표로 병원균 유전체를 분석하고 있으며 병원균 유전체연구조합(Pathogen Consortium)을 구성하여 앞으로 4년 내에 모든 병원균에 대한 모든 유전체 연구를 종료하겠다는 계획을 표방하고

있는 것이다.

어떤 미생물을 선택했는가?

현재까지 알려진 원핵생물의 genome project는 206 균주에 대하여 수행되고 있으며¹ 그 중 2001년 4월 현재 완전한 염기서열이 발표된 원핵생물은 총 45 균주로 고세균이 9 균주, 세균이 36 균주이다²(Table 1). 유전체가 분석된 세균 중에서 60% 이상을 차지하는 22 균주가 병원균이며 현재 연구가 진행중인 연구도 병원균에 편중되어 있다.

그 중 대표적인 미생물은 다음과 같다. 우선 병원균으로 위벽 기생 병원균인 *Helicobacter pylori*, 이 유전체 정보는 전 세계 의약시장의 50억 달러 정도를 차지하는 소화성 궤양의 진단과 백신 및 치료제 개발에 획기적 기여를 할 것으로 기대되고 있다. 급성 인후염, 성홍열, 중이염, 뇌막염, 복막염, 폐렴, 단독, 산욕열, 농가진, 급성 사구체신염, 류마티스 심장병의 원인균인 *Streptococcus pyogenes*, 매독균인 *Treponema pallidum* 등의 병원균이 분석되었다. 피부 화농균 *Staphylococcus aureus*, 폐렴균 *Mycoplasma pneumoniae*, 호흡기 병원균 *Haemophilus influenzae*, 사람의 Lyme disease를 유발하는 병원균 *Borrelia burgdorferi*, 그리고 오렌지, 아몬드, 협죽도와 같이 경계성 있는 식물의 병원균 *Xylella fastidiosa*도 연구되었다.

한편 유용 가능한 고세균 유전체도 상당히 분석되고 있다. 호열성 미생물 가운데 하나인 *Thermoplasma acidophilum*는 pH 2의 산성 조건과 섭씨 59도의 높은 온도에서 세포벽이라는 방어장치가 없이도 잘 자랄 수 있다. 해저 8,000 피트의 심해저 열수구에서 채집한 고세균 *Methanococcus jannaschii*은 일반 생물체의 생존에 필수적인 태양광선이나 산소, 유기탄수화물이 없는 환경에서 생존한다. 고세균은 극한 환경에서도 생존 가능하므로 extremophiles(extreme-loving organisms)라고 불리며 극한 환경에서도 화학 반응을 효과적으로 유발하는 효소(extremozyme)를 보유하여 새로운 바이오 산업에서의 이용이 기대되고 있다. 고세균인 *Archaeoglobus fulgidus*와 세균인 *Thermotoga maritima*은 물의 끓는 점 이상의 온도에서도 생존할 수 있으므로 고온에 안정한 효소를 보유하고 있으며 이들은 폐기물을 유용한 화학물질로 전환하는 공정에 이용할 수 있다. *Archaeoglobus fulgidus*은 깊은 유정내의 고압에서도 생존하며, *Thermotoga maritima*은 지구상에 가장 풍부한 바이오폴리머인 간단한 포도당이나 자당(sucrose) 그리고 복잡한 전분이나 xylan, cellulose 등의 탄수화물 물질대사에 관여하므로 이들을 이용하여 재생 가능한 에너지원인 에탄올 등의 연료를 생산할 수 있을 것으로 기대된다. *Pyrobaculum aerophilum*은 해저 열수구에서 채집한 고세균으로 생물체가 견딜 수 있는 한계인 113°C에 가까운 온도에서 생존할 수 있고 호기성 환경에서도 살 수 있어 실험실에서 쉽게 배양할 수 있으며, hyperthermophilic genome에 의해 만들어진 단백질들은 매우 안정적이다.

현재 유전체가 분석중인 탄소순환에 관련된 미생물은 광합성

을 하는 *Chlorobium tepidum*과 *Synechococcus* WH8102, 광합성에 산소를 요구하지 않는 세균으로 이산화탄소 고정에 독특한 대사경로를 이용하는 *Chloroflexus aurantiacus*, 토양 질소 순환과 암모니아 산화에 중요한 역할을 수행하며 염화탄화수소의 분해에 관여하는 *Nitrosomonas europaea*, 이산화탄소와 질소를 고정하고 수소를 생산하며 무산소 저온 산성 환경에서도 생존가능한 *Nostoc punctiforme*, 해양 탄소순환에 중요하며 청색광을 효과적으로 흡수하는 *Prochlorococcus marinus* MED4, 이산화탄소와 질소를 고정하고 수소를 생산하며 유기 오염물질들을 산소 및 무산소 환경에서 생분해하는 *Rhodospseudomonas palustris*과 진핵생물인 해양 규조류 *Thalassiosira pseudonana* 등이 있다.

에너지 생산에 관여하는 미생물로 메탄을 생성하는 고세균인 *Methanobacterium thermoautotrophicum*과 역시 메탄을 생성하며 고온, 고압에서도 작용하는 효소를 분리할 것으로 기대되는 고세균 *Methanococcus jannaschii*의 전체 염기서열이 발표되었고, 소의 반추위에 서식하면서 셀룰로오스와 다른 다당류를 소화하여 메탄을 생성하며 산소에 매우 민감하며 다양한 기질에서 성장하는 고세균 *Methanosarcina barkeri*과 메탄을 에너지 공급원으로 이용하고 오염물질-산화 효소 생산하며 상업적으로 생물물질이나 다른 효소를 합성하는데 이용할 수 있을 것으로 기대되는 *Methylococcus capsulatus*의 유전체가 분석 중에 있다.

생물정화 담당 미생물로는 오염물질을 취급한 공장 폐수에서 중금속 제거에 이용될 것으로 기대되는 *Caulobacter crescentus*, 방사능 수준이 극히 높은 환경에서 생존하며 방사능 오염물질을 정화시키기 위한 DNA-수선 능력을 보유한 *Deinococcus radiodurans*의 전체 염기서열이 발표되었다. 이밖에도 polychlorinated biphenyls(PCBs)의 뛰어난 분해자인 *Burkholderia cepacia*, 위험한 용매인 trichloroethene를 분해하여 위험하지 않은 물질로 전환시키는 *Dehalococcoides ethenogenes*, 살충제에 들어있는 유기염화화합물과 같은 오염물질의 분해하는 *Desulfobacterium hafniense* DCB2, 금속과 황산염을 환원시키는 *Desulfovibrio vulgaris*, 철이나 우라늄을 포함한 다양한 금속을 제거하는 *Geobacter sulfurreducens*, 물질대사가 다양하여 styrene, TNT 및 다환방향족 탄화수소(PA-H)와 같은 오염물질을 제거하는 *Pseudomonas fluorescens* PFO-2, 다양한 종류의 중금속을 세포 표면에 축적시킴으로써 강력한 중금속 생물정화 가능성을 보이는 *Ralstonia metallidurans* CH34, 유기 폐기물을 분해하고 독성 금속 물질의 흡착 또는 감소 유발하는 *Shewanella oneidensis*, 독성 유기 폐기물의 분해와 독성 금속의 흡착이 가능한 *Shewanella putrefaciens*, 철과 황합물을 흡착하여 광업에 이용 가능한 *Thiobacillus ferrooxidans* 등이 있다. 이들 생물의 전체 게놈을 통해 부식물이나 독성 유기 오염물질, 독성 금속이나 방사능 폐기물을 불용성 형태로 전환함으로써 이들을 제거하는 방법을 밝힐 수 있을 것으로 기대하고 있다.

산업공정에 이용하기 위한 목적으로 유전체가 분석된 미생물

Table 1. Complete prokaryotic genomes present in the public databases

Organism	Genome Size(kb)	Description	References	Web Site
ARCHAEA				
* <i>Methanococcus jannaschii</i>	1664	Autotrophic archaeon isolated from a deep-sea thermal vent	Science 273:1058-1073 (1996)	www.tigr.org
<i>Methanobacterium thermoautotrophicum</i>	1751	Lithoautotrophic, thermophilic archaeon isolated from sewage sludge	J. Bacteriology 179:7135-7155(1997)	www.biosci.ohio-state.edu/~genomes
* <i>Archaeoglobus fulgidus</i>	2178	Hyper-thermophilic marine sulphate reducer found in hydrothermal environment	Nature 390:364-370(1997)	www.tigr.org
* <i>Pyrococcus horikoshii(shinkaj)</i>	1738	Hyper-thermophilic archaeon isolated from the hydrothermal vent	DNA Research 5:55-76 (1998)	www.bio.nite.go.jp
* <i>Aeropyrum pernix</i>	1669	Marine aerobic hyper-thermophilic	DNA Research 6:83-101 (1999)	www.bio.nite.go.jp
* <i>Pyrococcus abyssi</i>	1765	Microbe isolated from samples taken close to a hot spring situated deep-sea		www.genoscope.cns.fr/Pab/
<i>Halobacterium</i> sp.	2014	Extreme halophile	PNAS 97:12176-12181 (2000)	zdna.micro.umass.edu/haloweb
<i>Thermoplasma acidophilum</i>	1564	Thermoacidophilic, heterotrophic, acidophilic	Nature 407:508-513(2000)	www.biochem.mpg.de/baumeister/genome/
<i>Thermoplasma volcanium</i>	1584	Acid continental solfatara, aerobic and anaerobic archaeon	PNAS 97:14257-14262 (2000)	www.aist.go.jp
BACTERIA				
<i>Haemophilus influenzae</i>	1830	Highly adapted to its human host isolated from cerebrospinal fluid	Science 269:496-512 (1995)	www.tigr.org
<i>Mycoplasma genitalium</i>	580	Bacterium isolated from the human urogenital tract having the smallest known genome of any free-living organism	Science 270:397-403 (1995)	www.tigr.org
<i>Synechocystis</i> sp.	3573	Unicellular cyanobacterium	DNA Research 3:109-136 (1996)	www.kazusa.or.jp/cyano/cyano.html
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	816	Human pathogen, causing atypical pneumonia	NAR 24:4420-4449 (1996)	www.zmbh.uni-heidelberg.de/M_pneumoniae
<i>Escherichia coli</i>	4639	Intestinal bacteria	Science 277:1453-1474 (1997)	www.genome.wisc.edu
<i>Helicobacter pylori</i> 26695	1667	Gastric pathogen	Nature 388:539-547(1997)	www.tigr.org
<i>Bacillus subtilis</i>	4214	Aerobic, endospore-forming, rod-shaped bacterium commonly found in soil, water sources	Nature 390:249-256(1997)	genolist.pasteur.fr
<i>Borrelia burgdorferi</i>	1230	Etiologic agent of Lyme disease	Nature 390:580-586(1997)	www.tigr.org
<i>Aquifex aeolicus</i>	1551	Thermophilic	Nature 392:353-358(1998)	www.ncbi.nlm.nih.gov
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4411	Tuberculosis pathogen	Nature 393:537-544(1998)	www.sanger.ac.uk
<i>Treponema pallidum</i>	1138	Syphilis spirochete	Science 281:375-388(1998)	www.tigr.org
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1042	Intracellular pathogen of humans	Science 282:754-759 (1998)	sequence-www.stanford.edu
<i>Rickettsia prowazekii</i>	1111	Obligate intracellular parasite the causative agent of epidemic typhus	Nature 396:133-140(1998)	www.ncbi.nlm.nih.gov

Table 1. Continued.

Organism	Genome Size(kb)	Description	References	Web Site
<i>Helicobacter pylori</i> J99	1643	Gastric pathogen	Nature 397:176-180(1999)	www.ncbi.nlm.nih.gov
<i>Chlamydia pneumoniae</i> CWL029	1230	A natural pathogen of humans causing pneumonia and bronchitis	Nat Genet 21:385-389 (1999)	sequence-www.stanford.edu
<i>Thermotoga maritima</i>	1860	Unique extremely thermophilic eubacteria growing up to 90°C	Nature 399:323-329(1999)	www.tigr.org
<i>Deinococcus radiodurans</i>	3284	Radiation-resistant bacterium	Science 286:1571-1577 (1999)	www.tigr.org
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	751	Mucosal pathogen	Nature 407:757-762 (2000)	genome.microbio.uab.edu/uu/uugen.htm
<i>Campylobacter jejuni</i>	1641	Food-borne pathogen	Nature 403:665-668(2000)	www.sanger.ac.uk
<i>Chlamydia pneumoniae</i> AR39	1229	A natural pathogen of humans causing pneumonia and bronchitis	NAR 28:1397-1406(2000)	www.tigr.org
<i>Chlamydia trachomatis</i> MoPn	1069	Intracellular pathogen of humans	NAR 28:1397-1406(2000)	www.tigr.org
<i>Neisseria meningitidis</i> serogroup B	2272	Meningitis pathogen	Science 287:1809-1815 (2000)	www.tigr.org
<i>Neisseria meningitidis</i> serogroup A	2184	Meningitis pathogen	Nature 404:502-506 (2000)	www.sanger.ac.uk
* <i>Bacillus halodurans</i>	4202	Alkaliphilic deep-sea extremophile	Extremophiles 4:99-108 (2000)	www.jamstec.go.jp
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1228	Pathogen of humans causing pneumonia and bronchitis	NAR 28:2311-2314 (2000)	www.ncbi.nlm.nih.gov
<i>Xylella fastidiosa</i>	2679	Plant pathogen	Nature 406:151-157(2000)	watson.fapesp.br/genoma.htm
<i>Vibrio cholerae</i>	4000	Cholera pathogen	Nature 406:477-483(2000)	www.tigr.org
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6264	Opportunistic pathogen	Nature 406:959-964(2000)	www.pseudomonas.com/
<i>Buchnera</i> sp.	640	Endocellular bacterial symbiont of aphids	Nature 407:81-86(2000)	buchnera.gsc.riken.go.jp
<i>Mesorhizobium loti</i>	7596	Legume root nodule bacteria	DNA Research 7:331-338 (2000)	www.kazusa.or.jp/rhizobase/
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	4100	Haemorrhagic colitis pathogen, causing diarrhea and hemolytic uremic syndrome	Nature 409:529-533 (2001)	www.genome.wisc.edu
<i>Mycobacterium leprae</i>	3268	Leprosy, a chronic human neurological disease pathogen	Nature 409:1007-1011 (2001)	www.sanger.ac.uk
<i>Escherichia coli</i> O157:H7. Sakai	5594	Haemorrhagic colitis pathogen causing diarrhea and hemolytic uremic syndrome	DNA Research 8:11-22 (2001)	genome.gen-info.osaka-u.ac.jp
<i>Pasteurella multocida</i>	2250	Pathogen	PNAS 98:3460-3465 (2001)	www.cbc.umn.edu/ResearchProjects/Pm/
* <i>Caulobacter crescentus</i>	4016	Free-living alpha-class proteobacterium which grows in a dilute aquatic environment	PNAS 98:4136-4141 (2001)	www.tigr.org
<i>Lactococcus lactis</i>	2365	Dairy bacteria isolated from dairy fermentation products	Genome Research (in press) (2001)	www.kazusa.or.jp/rhizobase/

*Marine microbe

도 있다. 고온성 효소 발굴을 위해 *Aquifex aeolicus*, 고염성 효소 발굴을 위해 *Halobacterium* sp., 고온성 및 고압성 효소 발굴을 위해 *Thermotoga maritima*의 전체 염기서열이 분석됐다. 또한 고온, 고압성 효소를 발굴하고 정유 산업에 이용 가능한 고세균 *Archaeoglobus fulgidus*, 유기용매 생산 균주인

Clostridium acetobutylicum, 산업적으로 이용 가능한 자성 물질을 생산할 수 있는 *Magnetococcus* MC-1, 고온성 효소 발굴을 기대하며 고세균 *Pyrobaculum aerophilum*과 *Pyrococcus furiosus*의 유전체를 분석 중에 있다. 내열성 환경미생물 *Methanobacterium thermoautotrophicum*, *Methanococcus jan-*

*naschii*와 남조류인 *Synechocystis* sp.의 염기서열도 분석되었다.

해양 미생물 유전체 연구 현황

지구상의 생물종의 80%가 서식하는 해양은 육상과는 다른 염도, 온도 등의 환경조건 때문에 해양생물은 독특한 구조, 물질대사 경로, 감각 및 방어기작 등을 보유하고 있다. 따라서 새로운 기능을 수행하는 유전자를 탐색할 무한한 잠재력을 보유하고 있다. 지금까지 모두 고세균 5종, 세균 2종의 해양 미생물의 유전체가 분석되었는데 특히 고세균은 심해 열수구에서 분리된 균주들로 주로 산업적인 이용가치가 있는 균주들이었다(Table 1). *Methanococcus jannaschii*, *Pyrococcus horikoshii*, *Aeropyrum pernix*, *Pyrococcus abyssi*는 심해저 열수구에서 분리된 고세균이고, *Archaeoglobus fulgidus*는 고온 환경에서 황화합물을 환원시키는 고세균으로 유전체 연구가 완료되었다. 한편 일본 JAMSTEC(Japan Marine Science and Technology Center)에서는 심해저에서 채집한 Alkaliphilic extremophiles인 *Bacillus halodurans*의 전체 염기서열을 분석하였고, TIGR에서 대양에 떠다니는 해양 세균인 *Caulobacter crescentus*의 전체 염기서열을 밝혔다. 현재 유전체 연구는 주로 병원균을 위주로 수행되고 있으며 연구가 진행중인 해양 미생물은 *Prochlorococcus marinus* MED4와 *Prochlorococcus marinus* MIT9313, *Synechococcus* WH8102, *Thalassiosira pseudonana* 정도에 불과한 상태이다.

해양 미생물은 새로운 기능의 생물소재를 제공해 줄 수 있는 가능성이 무한하며 육상 환경에서 서식하는 생물 연구의 한계를 넘어서서 생명공학기술의 새로운 돌파구를 마련해 줄 수 있는 중요한 자원이다. 그러나 아직까지 전체 해양 미생물 중 극히 일부분만이 연구된 실정이며 유전체 연구에서도 크게 주목받지 못하고 있다. 따라서 앞으로 해양미생물을 이용하기 위해서는 이들의 생물다양성을 확보하고 유전자원을 분리하며 이용가능한 방법을 찾는 기술의 개발이 절대적으로 필요하다. 특히 연안, 연근해, 퇴적물, 해양생물체, 염전 등 기존의 다양한 해양환경뿐 아니라 심해, 열수구, 남극이나 북극과 같은 극한환경에 서식하는 해양 미생물의 유전체 연구도 활성화되어야 할 것이다.

결 론

지금까지 미생물 유전체 연구 현황에 대하여 알아보았다. 미생물의 산업적 이용 가능성 때문에 앞으로 더 많은 미생물 특히 아직까지 중요도가 알려지지 않은 미이용 미생물의 연구가 점차 활발해 질 것으로 기대된다. 그런데 자연환경의 미생물 중에서 실험실 내의 배양이 가능한 종은 1% 미만이므로 나머지 99% 정도의 배양되지 않은 미생물의 유전체를 활용하기 위해서는 새로운 분리배양 기법의 개발이 선결되어야 할 것이다. 그래도 배양이 어려운 배양불가균주(viable but not culturable, VBNC)의 유전체 연구를 수행하기 위해서는 PFGE(Pulsed Field Gel Electrophoresis)와 BAC(Bacterial Artificial Chromosome)

벡터 등을 이용하여 고분자량 유전체를 확보하는 등의 새로운 기법을 도입하여야 할 것이다. 생물자원의 확보가 생명공학 산업에서 원천기술의 확보로 인식되는 이때, 우리나라에서만 서식하는 고유 미생물자원과 각 국가 관할 영토 외의 지역에서 서식하는 미생물 자원을 확보하고 이중 유용 생물자원의 유전체 정보를 선점함으로써 경쟁력을 높이는 것도 유전자 전쟁을 준비하는 한가지 전략이 될 수 있을 것이다.

미생물 유전체 연구 결과가 생명과학분야에서 갖는 의미는 매우 크다. 다양한 미생물의 유전체 정보가 알려질 때 특정한 생리현상에 관련된 유전자 산물의 상호관계를 보다 자세히 알 수 있을 것이며, gene knockout, DNA array, proteomics 등의 연구에 이용되어 그 기능이 알려지지 않은 유전자의 비밀을 밝힐 수 있기 때문이다. 각종 병원균의 유전체 정보는 미생물 유래 병에 관련된 새로운 유전자나 감염기작, 치료 방법 등을 찾는 데 도움을 줄 것이다. 또한 극한 미생물의 유전체 정보는 방사능, 산화 조건, 고염, 고온 또는 저온, 강산 또는 강알칼리와 같은 특수한 환경에 생물이 적응할 수 있었던 유전 기작의 이해와 응용에 도움을 줄 것이다. 궁극적으로 우리가 한 생명체의 모든 유전정보를 알아내는 일은 각종 생명 현상을 이해와 의학, 약학, 농학, 식품 및 발효산업의 발전에 크게 기여할 것이다. 인간이 궁극적으로 추구하는 질병 없는 장수의 꿈과 식량, 환경, 에너지 문제 해결의 열쇠가 생명체 안에 있다고 믿기 때문이다.

참고문헌

- ¹<http://wit.integratedgenomics.com/GOLD/prokaryagenomes.html>
- ²<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PMGifs/Genomes/micr.html>

유전체 지도를 얻을 수 있는 곳

1. <http://www.nhgri.nih.gov/hgp/>
2. <http://www.nature.com>
-<http://www.nature.com/genomics/human/>
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
4. <http://www.gdb.org/>
5. <http://www.celera.com/>
6. <http://21cgenome.kribb.re.kr>



이 홍 금

1977 서울대학교 미생물학과 학사
1980 서울대학교 대학원 이학석사
1989 독일 TU Braunschweig 이학박사
1991-현재 한국해양연구원 책임연구원