


국내 미생물 유전체 연구 현황

강성균
한국해양연구원 

1. 들어가며

1995년 *H. influenza*의 유전체 연구를 효시로 다양한 생물종을 대상으로 한 유전체 연구는 발전을 거듭하여 2005년 8월까지 전세계적으로 247개의 고세균을 포함한 미생물 유전체가 수행되었으며, 현재 740여종의 미생물유전체 연구가 진행중인 것으로 파악되고 있다. 공개되지 않은 산업체의 생산균주까지 합하면 1,000종 이상의 유전체가 진행되고 있는 것으로 알려지고 있다. 한편 국내에서도 *Helicobacter*, *Vibrio*, *Zymomonas*, *Corynebacterium*, *Mannheimia*, *Phaenibacillus*, *Pediococcus* 등이 완성되었고, 또한 미생물유전체활용기술개발사업 지원등 정부의 지원아래 세계적인 유전체연구의 대열에 합류하고 있다. 또한 식물분야도 최근의 도열병균과 벼의 유전체 분석이 국제공동으로 완성되는 등 본격적인 유전체 사업의 성과가 잇따르고 있다.

2. 미생물 유전체 연구의 중요성

미국, 일본, 유럽등 많은 선진국들이 의약 관련 BT 분야의 성장가능성을 주목하고 경쟁적으로 많은 인력과 자본을 투자하여 새로운 시장을 창출하고, 선점하려는 노력을 경주하고 있다. 우리나라도 이러한 세계적인 흐름에 맞추어 국내의 BT 관련 R&D 예산의 많은 부분이 의약관련 분야로 투자되고 있는 추세이다. 하지만 이러한 경향에도 불구하고, 미생물은 연구의 중요성과 경제적인 가능성을 인정받으며 지속적인 연구의 대상이 되고 있다. 현재 세계적으로 247종이 완성되었고, 740여종의 미생물유전체 연구의

진행상황은 이러한 중요성을 방증한다.

미생물의 경우, 인간이나 다른 동물체, 식물체들에 비해 유전체의 크기가 작아 유전체정보를 획득하기가 용이할 뿐 아니라, 유전체 산물들의 기능을 연구하는데 매우 좋은 대상이다. 또한 지구의 다양한 환경과 생물의 생존이 쉽지 않은 극한환경에서도 생존 수준을 넘어서 행복하게 자라는 미생물의 다양성은 현재 확보된 미생물이 전체 1%에 지나지 않으며, 많은 극한환경으로부터 새로운 정보와 자원을 얻을 수 있는 가능성 때문에 국내·외의 많은 연구자들이 새로운 미생물을 확보하고 이를 이용한 유전체연구에 경쟁적으로 참여하고 있다.

병원 미생물분야는 인간의 건강과 직접적인 관련이 있고, 병원미생물의 이해를 바탕으로 한 질병 치료의 목적으로 유전체 연구의 주 타겟이 되고 있고, 또한 산업미생물분야에서도 세계적으로 바이오 시장에서 약 30%가 미생물 관련 시장이고 우리나라의 경우는 약 60% 정도로 산업화와 밀접한 관련이 있으며, 식품, 유용산물 생산등 다양한 분야에서 미생물을 이용한 산업화가 이루어지고 있는 현실에서 미생물의 유전체 연구는 유용물질생산의 극대화, 식품공학, 나아가 산업적 응용가치를 가진 미생물 개발등 다양한 효과를 기대할 수 있다.

3. 질병관련 미생물 유전체연구

미국에서 Antrax에 의해 테러의 위협이 현실화 된 이후 전세계적으로 확산되고 있는 생물테러에 대한 공포, 그리고 각 실험실에서 위해성이 매우 높은 병

원체나 생명공학기술에 따른 잠재적 위험을 지닌 유전자 변형생물체의 취급이 증가하고 있다. 이러한 환경변화는 실험실 생물안전 확보를 통하여 실험 당사자에 대한 감염방지를 위해서 뿐만 아니라 이들 병원체가 비의도적으로 방출될 경우, 일반 국민에 대한 잠재적 재해 가능성을 차단하기 위한 국가적 안전관리 사항으로서 그 중요성이 제기되고 있는 실정이다.

◆ 국립보건원에서는 이러한 필요성에 부응하고자 국내 임상분리 병원체를 이용 유전체사업을 통해 전염염기서열을 분석하고, 또한 표준균주 및 참조균주의 관련 임상 및 역학정보 등 균주 특성 정보와 더불어 국가적 차원의 보존/관리체계 확보하고자 하는 노력하고 있다.

◆ *Vibrio vulnificus*의 유전체 연구를 수행했던 전남대에서도 장관계감염세균유전체를 설립하고 *Salmonella typhi* 등의 유전체를 수행하고 있다.

◆ 생명공학연구원에서는 치주염과 관련이 있을 것으로 사료되는 미생물의 유전체를 수행하여 최근 draft를 완성하였다.

4. 산업응용 관련 미생물 유전체연구

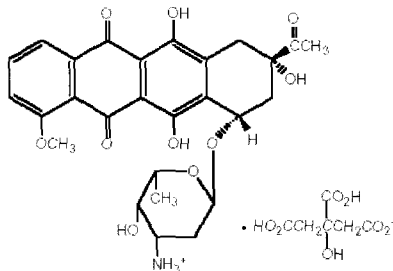
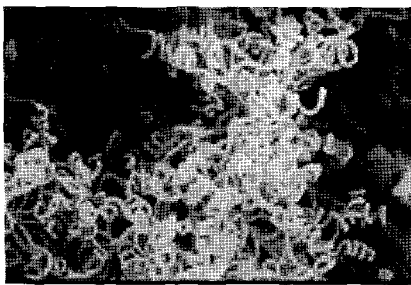


그림 1. 방선균의 균사체 전자현미경 사진 (위) 과 *S. peucetius*에 의해 생성되는 항암제 독소루비신의 구조 (아래).

◆ 최근 서울대 화학생물공학부 김병기 교수연구팀은 독소루비신을 생산하는 *Streptomyces peucetius*의 유전체지도를 완성했다. 이에 따라 독소루비신을 대량 생산할 수 있는 길이 열려 항암제 개발에 큰 전기가 마련됐다. 선문대 송재경 교수,진캠,제노텍과 공동으로 이루어진 연구에서 *S. coelicolor*, *S. avermitilis*에 이어 세 번째로 8.16Mb(메가바이트) 총 유전자 수는 7521개로 대장균에 비해 2배 정도 큰 방선균의 유전체를 완성했다. 이를 통해 독소루비신 생산을 기존 방식보다 5배까지 증가시킬 수 있다는 사실을 밝혀 항암제개발 연구와 생산의 큰 기반을 다진 것으로 평가하고 있음. 또한 방선균의 이차대사 물질인 폴리키타이드, 폴로펩타이드 및 당전이효소등에 대한 연구에도 응용이 가능할 것으로 사료된다.

◆ CJ 바이오연구소 박영훈 박사팀은 전체 유전체(genome)가 완성된 L- 라이신 코리네형 세균을 사용하여 기존의 고전적인 연구방법에 의한 생산성 향상의 한계를 극복하기 위해 전체 유전체(genome) 연구의 결과를 비교게놈, genome breeding 기술 및 transcriptome, proteome 분석을 통해 근거로 L-라이신 생산에 있어 향상된 균주를 개발하고 있다.

○ 한국 바스프의 최종수박사 연구팀도 *C. glutamicum*의 황함유 아미노산의 대사경로를 유전체 자료의 분석을 통해 재구성하고 이를 바탕으로 분자 유전학적 기법을 이용하여 관련 유전자의 대사 조절 기작이 해제된 변이주를 구성한 후 DNA microarray, 2D-PAGE, 13C-flux analysis 등의 기능유전체학의 기술을 적용하여 황함유 아미노산의 대사에 관여하는 유전자와 대사 조절 기작을 확인하여 고효율의 L-메치오닌 생산 균주를 개발을 시도하고 있다.

◆ 서울대 강사욱교수 연구팀은 김치로부터 분리한 *Pediococcus pentosaceus*의 전체 유전체의 약 99%이상의 유전자 염기서열을 판독하였으며, 유산균을 이해하기 위해 단백질의 기능에 대한

연구와 더불어 유산균으로부터 생성되는 다양한 대사체들에 대한 연구에 집중하고 있다. 또한 항균 펩타이드의 실체를 확인하고, 대량생산하여 생물학, 식품, 의약관련 연구 및 산업적으로 이용하기 위한 노력을 집중하고 있다.

5. 해양미생물 관련 유전체연구

최근에는 해양생물에 대한 관심을 반영하듯 미생물 분야에서도 해양유래의 다양한 미생물을 이용한 유전체 연구의 약진이 두드러진다.

◆ 1977년 미국의 미생물 진화학자인 칼우즈(Carl R. Woese) 박사에 의해 메탄생성 미생물의 유전자 분석 연구를 통해 미생물 분류군 내 하나의 그룹이었던 고세균류(Archaeobacteria, 나중에 아케아 'Archaea'로 수정됨)이 제3의 독립된 분류군(도메인, domain)으로 발표된 이후 고세균류는 바닷물보다 열배나 되는 고염환경에서 자라는 호염성 미생물과, 열수환경에서 유래된 섭씨 100도 이상에서도 성장하는 초고온성 미생물, 해저 퇴적물의 혐기적 환경에서 메탄을 생성하는 자가영양성인 메탄생성균 등의 극한환경에서 생존하는 미생물을 중심으로 연구가 집중되어 왔다. 또한 2001년에는 열수구 환경에서 섭씨 121도에서도 자라는 고세균의 일종인 '121균주'가 분리되어 세상을 놀라게 하였다.

최근 해양연구원의 이정현 박사 연구팀은 서태평양 마누스 분지 탐사를 통해 확보된 열수구 지역의 퇴적물에서 초고온성 고세균 한 종을 분리한

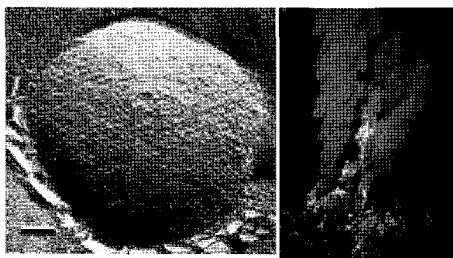


그림 2. 심해 열수구 (왼쪽)와 열수구에서 분리되는 초호염성 세균 *Thermococcus*의 전자현미경사진 (오른쪽)

씨모커커스(*Thermococcus sp.* NA1)를 대상으로 약 2 M 크기의 유전체를 완성했으며, 이는 해양의 열수 환경에서 가장 많이 분리되고 존재하는 종으로 알려졌으며 생태적인 기능과 역할도 매우 중요하고 유용성도 상당할 것으로 판단되고 있다.

◆ 또한 미생물유전체활용기술개발사업단의 김지현 박사팀은 수산양식업에 매년 피해를 주고 있는 *Cochlodinium polykrikoides*의 효과적인 적조방제를 위하여 해양에서 분리한 *Hahella chejuensis*의 유전체를 최근 완료하였으며, 또한 해양연구원 부설 극지연구소의 이흥금박사 연구팀은 *H. chejuensis*의 적조제어물질 생산관련 유전자 정보를 사용하여 적조물질을 대량생산함으로써 황토 살포를 대체할 수 있는 친환경적인 적조구제물의 개발에 주력하고 있다.



그림 3. 해양에서 분리된 *H. chejuensis* (오른쪽)와 *H. chejuensis*로 부터 적조생물 퇴치를 위한 색소물질 (prodigiosin) 대량생산 (오른쪽)

◆ 다양한 환경에서 신규미생물을 분리하여 해양을 이해하고, 유용성을 탐색하고, 유전체연구의 대상

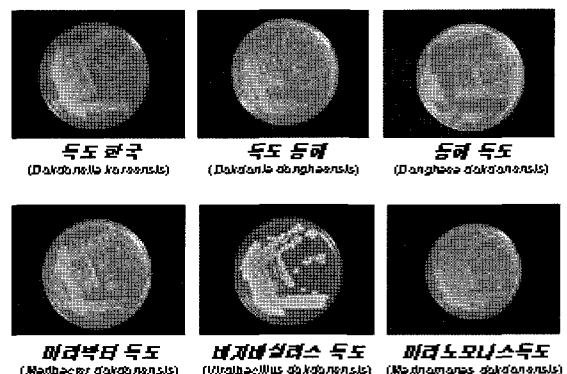


그림 4. 독도에서 분리된 새로운 미생물

을 확보하는 연구도 또한 활발히 진행되고 있으며 미생물유전체활용기술개발사업단의 오태광 박사, 윤정훈 박사팀은 독도에서 지금까지 알려지지 않은 새로운 미생물 박테리아 5개의 균주를 세계 최초로 발견해 발견한 장소의 이름을 따서 '독도'로 명명하였다. *Dokdonella koreensis*, *Dokdonia donghaensis*, *Virgibacillus dokdonensis*, *Maribacter dokdonensis*, *Marimonas dokdonensis* 등 5종을 등록하였고 또한 *Polaribacter dokdonensis*, *Porphyrobacter dokdonensis*, *Donghaea dokdonensis* 3종이 심사중이다.

◆ 유전체 정보를 이용하여 균주를 개량, 대사산물의 대량생산하려는 노력은 해양미생물에도 적용되고 있으며 특히 미세조류를 통한 아스타잔틴 등의 생산에 많은 연구가 집중되고 있으며 특히 아스타잔틴 관련 생산연구가 돋보이는 성과를 보이고 있다. 아스타잔틴은 토코페롤의 약 500배에 달하는 강력한 항산화 활성으로 항암, 항노화, 면역증강, 항고혈압 등에 사용될 수 있는 등 각광을 받고 있으며 (세계시장, 2.5억불) 경제적 대량 발효생산이 가능한 *Phaffia rhodozyma* 균주 개발에 많은 노력이 집중되고 있다. 아스타잔틴 생합성 유전자의 변이주의 transcriptome 및 proteome 등 기능유전체 분석과 인공전사인자 (ZFP) 라이브러리 도입 (Genome Grip) 등을 통하여 유전체 상에서 제어점을 선별하고 관련 유전자의 고발현을 통한 대사재설계 기술을 개발함으로써 근본적인 생산성향상의 해결책을 개발하고 발효 최적화 및 추출정제기술 개발하려는 노력이 이루어지고 있다.

또한 인하대 이철균 교수 연구팀은 아생종 균주를 genomics, transcriptomics, proteomics, 및 metabolomics 등의 기술과 고성능 유전자 변이기술 등을 연계한 systems biology 기법으로 세포재설계하여, vitamin E의 500배가 넘는 항산화활성을 갖는 고부가가치 astaxanthin 생산성이 획기적으로 향상된 (>1,000 mg/L 이상) 산업균주를 획득하고자 하는 노력도 시도되고 있다.

◆ 또한 post-genomics의 일환으로 극한 미생물을 단백질체를 이용하여 분석하려는 시도도 다양하게 이루어지고 있다. 포항공대 이선복 교수 연구팀은 극한미생물인 *Aeropyrum permix*를 이용하여 단백질체 분석을 실시하여 고세균을 이해하는 노력을 하고 있으며, 또한 순천향대학교 이미영 교수 연구팀도 다양한 미세조류의 단백질체 분석을 통해 특이환경에서 발현되는 단백질을 분석하고 동정하는 연구를 시도하고 있다.

6. Post-genomics

한편 국내·외에서 수행된 미생물 유전체 정보가 이용한 post-genomics 연구가 또한 활발히 진행되고 있는 것이 현재의 동향이라고 할 수 있다.

◆ Functional genomics

생명연 허광래박사 연구팀은 분열효모를 구성하고 있는 각각의 유전자중 하나의 유전자를 없애는 방식으로 4800여 개 유전자의 94%에 해당하는 4500종의 효모균을 만들어 살아있는 세포상태에서, 초고속으로 screening할 수 있는 시스템을 개발하고 벤처기업 바이오니아사와 기술실시 계약을 체결하였다.

◆ RNA 이용 기능유전체 및 기타

한국과학기술원 화학과 이영훈 교수 연구팀은 대장균에서 100여 종의 ncRNA가 알려졌는데, 이들 ncRNA biogenesis 연구를 통해 세포내 기능의 조절 메커니즘을 이해하고 ncRNA의 기능 분석을 연구하고 있다.

또한 중앙대학교 생명과학과 이강석 교수 연구팀은 방선균에서 RNA 분해 또는 가공에 관련된 유전자 발현조절 기작에 대한 연구, 이들이 유전자 발현 조절 및 항생제 등 이차산물 생성에 미치는 영향을 연구하고 있다.

◆ 단백질체

서울대 석영재교수 연구팀은 nitrogen-metabolic

PTS가 특정 아미노산의 존재유무를 인식하여 분지형 아미노산의 합성속도를 조절하는데 직접적인 역할을 한다는 증거를 확보하고 고분자들 간의 상호작용 구조에서 신호전달 네트워크의 상위단계를 조합함으로써 분지형 아미노산 대사의 증가를 유도할 수 있는 표적유전자를 찾아내기 위해 다양한 단백질체 연구 접근방법을 이용 이를 연구하고 있다.

또한 한국과학기술연구원 의과학연구소 김기선 교수 연구팀은 대장균의 세포사멸을 유도하는 단백질의 발현을 조절하여, 사멸 및 정상 조건에서 발현되는 단백질체를 비교 분석함으로써 사멸관련 단백질을 동정하는 연구를 수행 미생물의 생존에 미치는 영향을 조사하고 영향이 큰 단백질을 대상으로 기능을 규명하는 노력하고 있다.

연세대학교 이과대학 생화학과 송기원 교수팀은 유사분열 기전을 규명하고 나아가 이를 제어하기 위해 현재 그 일부만 규명되어 있는 유사분열 조절 유전체들을 검색하고 규명하는 연구와 이들의 복잡하고 다이나믹한 상호작용의 네트워크를 이해하기 위해 노력하고 있다.

또한 생명공학연구원 강현아 박사 연구팀은 진핵세포의 모델 시스템이며 산업적 유용성이 높은 전통 효모 *Saccharomyces cerevisiae*와 메탄을 자화 효모 *Hansenula polymorpha*를 대상으로 단백질 분비 스트레스 반응에 대한 transcriptome 및 proteome을 활용한 통합 유전체 분석 연구를 수행하여, i) 단백질 분비 스트레스 관련 주요 조절 유전자군을 발굴하고, ii) 이들 유전자들의 발현 조절 기작 및 신호전달 네트워크를 규명하여, iii) 인체 단백질 분비를 위한 지능형 효모세포 재설계 및 in silico 단백질 분비 시스템 모델 구축에 유용한 정량적 정보를 확보하기 위해 노력하고 있다.

◆ metabolomics

한국과학기술원 생명과학과 김선창 교수 연구팀은 새로운 차세대 산업용 bioengine의 설계 및 제작을 위

해 생산에 불필요한 유전자 및 유전자군(IS&RHS, prophage, flagellar, biofilms, pathogenic islands, virulence factors, toxins, genes)을 대장균 유전체 내에서 선별하고 이를 빠르고 효과적으로 제거하는 genome engineering 기법을 개발하기 위해 힘쓰고 있다.

한국생명공학연구원 반재구 박사 연구팀은 Genome-scale 분자생리학 연구를 통하여 대장균의 대사조절 네트워크를 이해하고 조절할 수 있는 지식 기반을 확립하여 특히 세포공장(cell factory) 조건에서의 대장균 미생물 생리를 조절연구를 하고 있다.

7. 국내 연구 역량 및 향후 전망

국내 미생물 유전체분야는 그동안 축적된 인프라와 인적 네트워크를 바탕으로 급속도로 발전하고 있으며, 또한 많은 연구결과가 예상되고 있다. 다양한 환경에서 신종미생물을 찾아 확보하는 기술은 미생물유전체프론티어사업단등 국내 연구자들에 의한 2004년 신규 세균종 발표 실적이 전체 신규미생물 등록종 약 10%를 차지하는 40종을 등록하여 세계적으로 선도하는 그룹과 거의 같은 수준이거나 뛰어난 수준으로 평가받고 있다. 미생물 유전체 수행을 위한 sequencing과 분석기술등 유전체 인프라 또한 세계적 수준에 근접한 것으로 평가받고 있다. 연구자들의 연구수준또한 유전체와 기능유전체, 단백질체등 post-genomics 분야 에서도 많은 발전을 거듭하고 있다. 차후 이러한 국내의 기술과 역량의 축적은 미생물 자원, 생물전환, Biopharmaceuticals, 재조합 미생물, 환경, 에너지 등의 다양한 부분에서 산업화 실적으로 이루어질 것으로 기대된다.