

이차대사산물의 다양화 전략과 게놈 연구

● 임시규, 김재중((주)제노텍 기술연구소 연구소장, 대표이사)

서론

Omics 연구는 생물의 생명현상을 전체를 이해하는 방식(totalism)의 연구 접근에 기반하는 것이어서, 환원적인 방식(reductionism)의 연구와 비교하여 보다 동양적인 사고 방식의 연구로 우리에게서는 보다 친숙할 수 있는 생물 이해의 접근 방식이다. 이러한 점과 IT 강국인 우리나라의 환경으로 볼 때 omics 연구는 생물학 연구분야에 있어서 우리나라의 역할이 강화될 것으로 예측된다. 미생물에 대한 omics 연구는 우리에게 무엇을 가져다 줄 것인가? 많은 실용주의 과학자는 미생물에 관심을 두며, 또한 omics 연구를 통해 보다 현실적으로 산업적으로 응용 가능한 발전을 이루기를 바란다. 미생물의 산업적 유용성은 매우 크다. 그 중 산업적으로 가장 유용한 미생물은 단연 방선균이다. 방선균은 항생물질, 항암제, 면역억제제 등 다양한 생리활성물질을 생산한다. 방선균은 두 가지 측면에서 매우 주목 받고 있는 미생물이다. 하나는 생활조건 혹은 사이클에 따라 형태의 분화(differentiation)가 있는 독특한 세균(Bacteria)이라는 점이며, 또 다른 하나는 이 미생물은 산업적으로 유용한 다양한 생리활성물질을 생산하기 때문이다. 이들 두 가지 특징을 가장 잘 해석 할 수 있는 연구 방법은 방선균의 omics연구라고 할 수 있다. 최근 진전된 방선균의 게놈 연구로 위에 언급한 두 가지 특성을 어느 정도 이해 하게 되었다. 본 고에서는 주로 이차대사에 연관된 생리활성물질 생산, 그 다양화를 위한 게놈수준의 연구 또는 게놈연구후의 연구에 대해 최근의 전략과 동향에 대해 기술하고자 한다.

방선균 게놈의 특징

방선균 게놈은 대표균주로 *Streptomyces coelicolor*와 *S. avermitilis*의 게놈의 전장염기서열이 해독되었다.^[1,2] 그 특징은 말단부위가 inverted repeat 구조를 가진 8-9 Mbp 크기의 선형 chromosome 1개로 구성되어 있으며, 경우에 따라 수개의 (1-3개)의 plasmid를 함유하고 있다. 평균 유전자의 크기는 1 kb 내외로 7,500개 이상의 protein coding genes이 예측되었다. 흥미로운 점은 대단히 많은 sigma factor (60 -65)를 가지고 있다는 점과 40%에 달하는 기능이 예측되지 않는 ORFs를 가지고 있는 점, 그리고 대단히 많은 2nd metabolism에 관여하고 있는 유전자를 가지고 있는 점이다. 많은 sigma factor를 가지고 있는 점은 이차대사회로와 세포분화의 조절의 복잡성을 반영하는 것으로 보이며, 풍부한 이차 대사산물 유전자의 존재는 다양한 생존환경에 적응, 경쟁하기 위해 경쟁상대 미생물에게 위협이 되는 화합물의 합성 및 분비, 혹은 방선균 자신에게 적대적인 화합물의 수식 및 파괴를 위한 기구를 확보하고자 하는 진화적 결과물로 여겨진다. 산업적 활용가능성이 큰 이차대사에 관련된 유전자의 경우 전체 방선균 게놈의 5-15%를 차지하는 것으로 추정되는데, 예를 들면, 대사물질의 화학적 수식에 관여하는 중요한 효소인, p450 hydroxylase가 *S. coelicolor*가 18개, *S. avermitilis*는 33개의 존재하고 있으며 (일반적인 세균의 경우 0-4개 정도), 생리활성물질의 생합성을 coding 하고 있는 유전자 집단이 무려 *S. coelicolor*에서 20개, *S. avermitilis*에서 30개가 발견되었다. 이러한 이차 대사산물 관련 유전자는 특이하게도 주로 방선균의 선상 게놈의 말단영역에 존재하였으며, 생육에 필수적인 유전자 및 환상

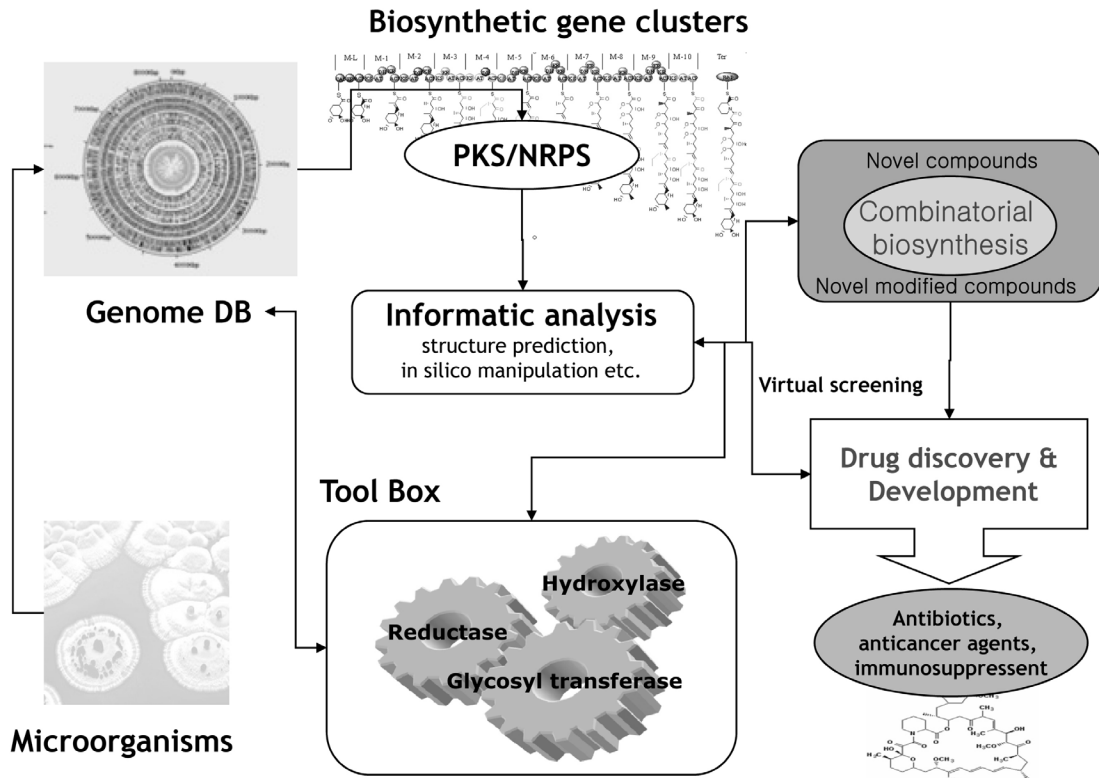


그림 1 게놈연구로부터 확보한 이차대사관련 유전자의 산업적 응용 전략

chromosome을 가진 세균과 유사성이 높은 유전자는 선상 게놈의 내부에 주로 존재하고 있다. 방선균 게놈의 이러한 특징은 방선균의 표현형질의 불안정성을 설명하고, 무한 경쟁의 자연환경에서 생육하기 위한 방선균의 유전자 다양성 확보를 위한 특별한 생존 전략을 반영한 진화의 파생물로 여겨진다. 현재 게놈 연구를 통해 확보한 이차대사산물 관련 유전자를 정보학적 기법으로 DB로 구축하고 이를 자원화 하여, 물질의 생산력의 증대, 신규 물질의 창출에 응용하고자 하는 산업적시도가 있다 (그림 1).

생합성 기구, 생리활성물질의 구조 예측, 그리고 생물정보학

이차대사산물 생합성유전자를 확보하고 이를 이용

하여 이차대사산물의 변형, 생산의 증가 등에 활용하여 산업적 부가가치를 창출하고자 하는 연구는 게놈 연구의 이전에 벌써 많은 발전을 이루었다. 많은 이차대사산물 생합성 유전자에 대해 밝혀 생리활성물질의 생합성기작 및 생합성기구가 해명되었고, 이러한 연구의 결과 생합성유전자의 활용성이 매우 높은 것이 증명되었으며, 최근의 활발한 게놈연구를 통해 그 활용도가 크게 확대 되어, 이차대사산물연구의 중흥기라고 할 만큼 많은 연구가 산.학.연에서 수행되어 지고 있다. 주로 기업들이 관심을 가지고 있는 대상 생리활성물질 생합성 유전자는 polyketides (PKs), non-ribosomal peptides(NRPs), 혹은 그 혼합형 화합물을 담당하고 있는 주로 module로 구축된 유전자이다. 이들 유전자는 매우 커다란 집단 (30-100 kb)을 형성하고 있다. 확보한 유전자를 대상으로 생물정보학적

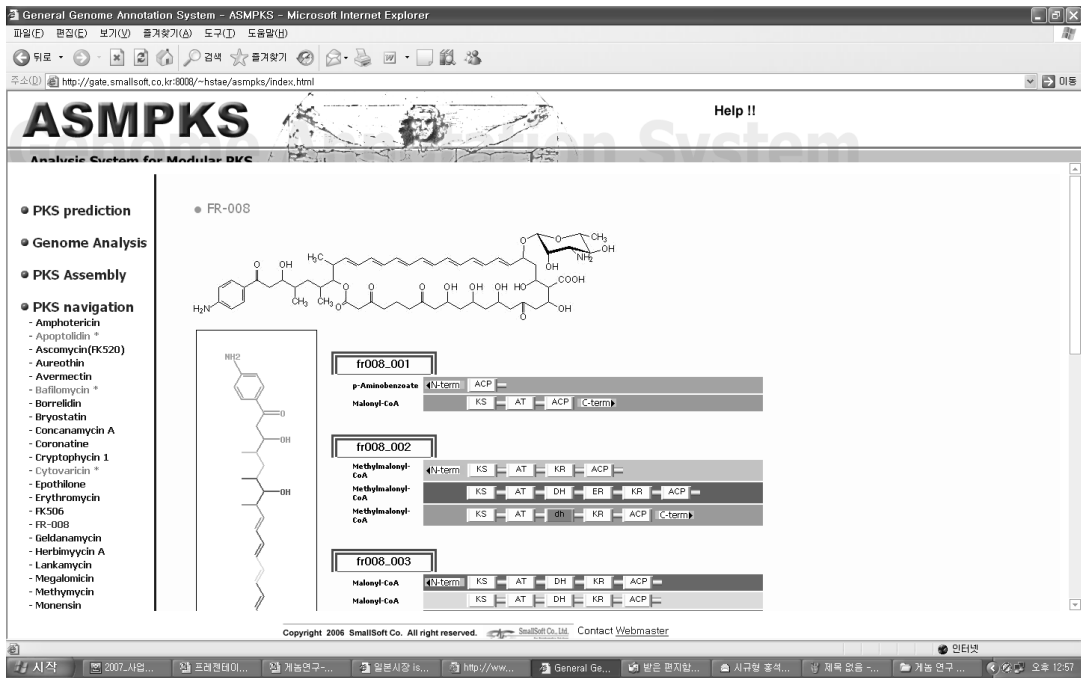


그림 2 Modular polyketide synthase로부터 담당 생리활성물질의 구조예측프로그램, ASMPKS (analysis system for modular polyketide synthase) (SmallSoft Co., Ltd 제공)

기법으로 그 기능을 예측하고, 예측된 기능을 토대로, 담당하고 있는 화합물의 구조를 추측하고자 하는 프로그램이 개발되어 있다 (ASMPKS, SmallSoft Co., Ltd.) (그림 2).^[3] 화합물의 구조의 다양성 생합성후의 수식, 아직 밝혀지지 않은 합성기작 등의 복잡한 요인으로 현재 수준에서는 모든 화합물의 완전한 예측에 어려움이 있다. 그러나 polyketide synthases (PKSs) 및 non ribosomal peptide synthetases (NRPSs) 는 일반적으로 물질의 구조와 대응되는 합성단위 (modules) 가 서로 연결된 형태로 있어, 골격구조에 대해 어느 정도 예측이 가능한 수준에 도달 하였다. 이러한 기술로 최근에는 Zotchev 등은 PKS를 *in silico* manipulation 을 통해 만든 화합물의 combinatorial libraries 로부터 virtual screening을 통해 합리적으로 디자인된 macrolide 화합물의 창출연구를 발표한 바 있다.^[4] 향후 정보학적 기술의 발달, 구조 및 합성기구의 효소학적 해명 등의 연구가 더욱 발전하면, 유전자의 구조만으로도

화합물의 완전한 구조를 예측할 수 있는 때가 올 것으로 생각된다. 유전자의 구조로 합성기구를 규명하고, 이를 바탕으로 화합물의 완전한 구조의 해석은 미지 물질의 탐색, 합성기구의 *in silico*에서의 체계적, 합리적 변형을 통한 신규물질의 창출을 이룰 수 있게 될 것이다. 정보학, 생물학, 화학적 집합기술인 상기 기술들이 실현된다면 의약품 개발분야에 혁명적 변화를 가져 올 것으로 예상된다.

이차대사산물 생합성기구를 확보하기 위한 게놈 대상 연구

PKs 와 NRPs와 같은 화합물의 생합성 유전자는 담당하고 있는 물질의 구조를 반영하여 설계된 자동차 생산을 위한 연속공정과 비슷한 원리로 구성되어 있다. 그러므로 자동차 부품라인의 변형은 신형의 모델의 차를 생산할 수 있는 신규 생산라인이 되듯이, 생

합성 유전자의 부품라인이라고 할 수 있는 module의 변형은 바로 새로운 구조의 물질의 창출을 의미하게 된다. 이러한 원리에 착안하여, 특정 module를 담담하고 있는 유전자를 체계적, 효율적으로 변형, 결실, 치환을 통해 신규의 다양한 물질의 창출을 시도하고자 하는 기술이 조합생합성(combinatorial biosynthesis)이다. 처음의 예상과는 달리 효소의 기질 특이성, 바뀐 구조의 단백질의 상호 작용(communication) 등 예기치 못한 복합적 요인이 방해가 되어 기술의 발전이 예상보다 느린 점이 있다. 그러나 몇몇의 물질에 대한 유전자의 개량은 훌륭한 예시를 보여주었다. 또한 부분적으로 화합물의 골격이 형성된 후 변형에 관련된 유전자를 적용하여 다수의 신규활성물질의 창출이 성공적으로 수행되어 오고 있다. 이러한 기술을

적용하기 위해 근본적으로는 생합성 유전자를 확보하여야 한다. 따라서 어떻게 효율적으로 생합성 유전자를 단기간에 완전한 형태로 확보하는가는 추후 유전자 활용의 중요한 요소가 된다. 가장 이상적인 것은 완전한 genome을 해석하는 것이다. 게놈정보의 해석은 화합물의 생합성에 대한 직접적인 유전자기구를 확보할 수 있는 것과 더불어, 화합물의 수식에 관련된 유전자 정보의 확보 및, 화합물의 생산에 관련된 유전정보 즉, 조절기구, 전구체 생합성 기구 등 다양한 정보를 동시에 확보할 수 있다. 또한 미지의 생합성 유전자 (cryptic or orphan biosynthetic genes)를 확보할 수 있는 부수적 효과도 상당하다. 그러나, 이 방법은 결국 비용대비 효과의 문제를 가지고 있다. 최근에 유전자 염기서열 분석비용이 급격히 감소

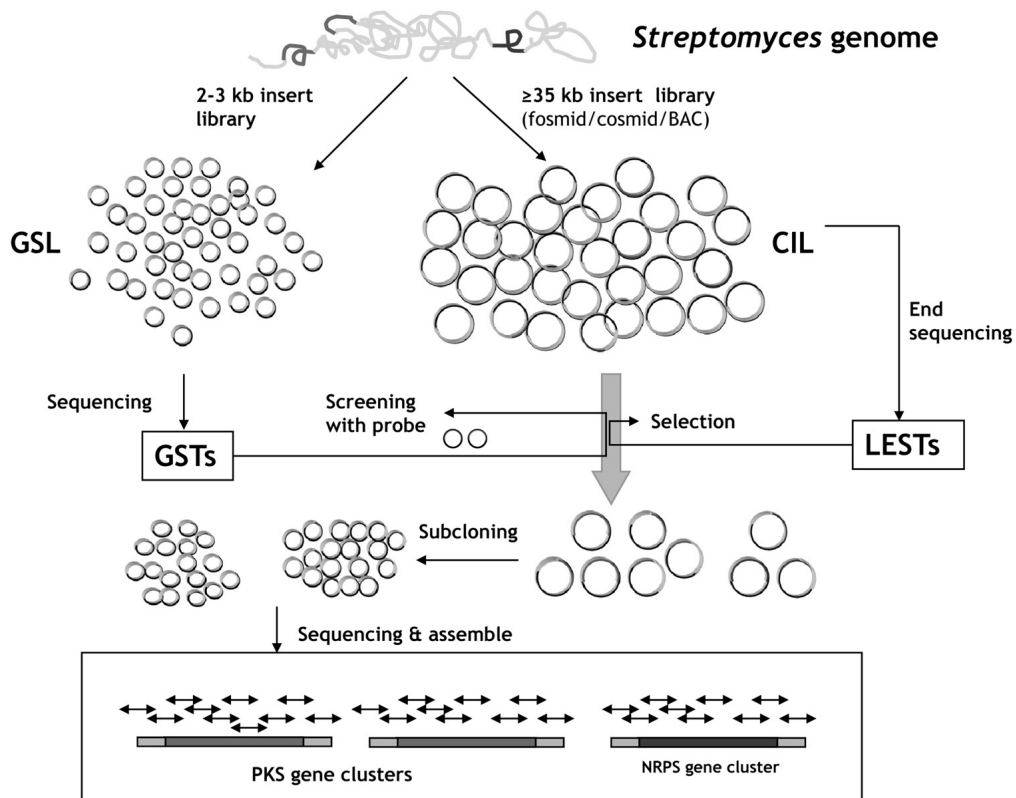


그림 3 미생물 게놈으로부터 natural product 생합성 유전자를 확보하기 위한 전 “Genome scanning methods” 과 “fosmid or cosmid library 말단서열 분석법” (설명, 본문 참조)

되어 기업 등에서는 큰 비용부담이 없을 것이나, 학계 등에서는 비용 부담이 여전하다. 이러한 경제적 비용을 극복하면서도 가능한 게놈이 가지고 있는 많은 이차대사화합물의 생합성유전자를 확보하고자 하는 시도가 “Genome scanning methods,” 혹은 “fosmid or cosmid library 말단서열 분석법”이다 (그림 3). Genome scanning methods는 genome을 대상으로 한번의 염기서열 분석으로 읽을 수 있는 수준의 짧은 단편의 library (genome sampling library, GSL)를 만들어 1000-3000개의 수준으로 염기서열을 분석하여 이차대사산물 정보를 추출하고, 가치 있는 유전자를 탐침으로써 목적 유전자(gene sequence tag, GST)를 검출한다. 탐침으로 비교적 큰 크기의 삽입 유전자를 가진 cosmid 혹은 BAC library (cluter identification library, CIL)를 대상으로 탐색하여, 목표하는 생합성 유전자를 확보할 수 있다. 실제 Zazopoulos등은 이러한 방법으로 다수의 방선균에서 enediyne PKS를 검출할 수 있었다.^[5] 이러한 기술은 게놈유전자를 모두 읽지 않고 여러 유전자를 확보할 수 있는 장점이 있다. 이러한 원리와 비슷한 방법으로, 본 연구자 등은 직접 cosmid 혹은 fosmid library의 insert-DNA의 말단염기 서열을 분석하여 유전자 정보(Library end sequence tag, LEST)를 확보 한다. PKS 와 NRPS를 함유하고 있는 유전자들은 30 - 100kb의 매우 큰 cluster로 구성되어 있다. 이러한 점은 cosmid clone의 insert size가 약 35-40 kb로 제한됨으로 하나의 clone에 모든 생합성 유전자 집단이 포함 되는 것이 물리적으로 거의 불가능하다. 그러므로, cosmid말단 (방선균의 경우 약 1,500-2,000 clone)의 염기서열을 분석하여 LEST 를 확보하여 DB를 구축하여, 이차대사산물합성 유전자를 검색하여 cosmid를 선별한다. 큰 집단을 형성하고 있는 이차대사산물 유전자는 클론의 양 말단 혹은 적어도 한쪽 말단에 반드시 포함 될 것이다. 이와 같이 LEST로부터 이차대사산물, 특히, PKS와

NRPS를 가진 cosmid clone만을 모아 염기서열을 완성하면, 전체 방선균게놈을 분석하지 않고도 게놈이 갖고 있는 거의 모든 PKS와 NRPS 생합성유전자를 한번에 확보, 해석 할 수 있게 되는 것이다. 상기의 방법으로 확보한 cosmid clone은 바로 유전자 기능 연구, combinatorial biosynthesis 등에 직접 적용 가능할 수 있어 그 효용가치가 매우 크다.

미지의 생합성 유전자와 이차대사산물의 다양화

미생물의 이차 대사산물 유전자중에는 그 기능이 (담당하고 있는 화합물이) 알려져 있는 경우도 있지만 다수의 미지의 이차대사산물 생합성 유전자가 포함 되어있다. 이러한 유전자를 cryptic 유전자, 혹은 orphan 유전자로 일컫는다. 최근에는 이러한 orphan biosynthetic gene cluster에 대해 관심이 고조되고 있다.^[6] 다양한 자연계 화합물의 창출은 바로 약리적 효용성을 갖는 물질의 확보와 직결된 것이다. Orphan biosynthetic gene 은 화학적, 기능적으로 아직 규명은 되어 있지 않았지만, 미지의 기능을 가진 신규 물질의 합성을 담당할 가능성이 매우 크다. 어떻게 효율적으로 그 유전자의 기능을 밝혀 내고, 생산하는 물질의 내재적 가치를 알아낼 수 있을 것인가에 대한 방법론적 연구가 활발하게 진행 되고 있다(표 1).^[6] 게놈을 대상으로 밝혀낸 미지의 유전자를 연구하는 지금까지 이루어진 방법은 3가지로 요약 할 수 있다. 가장 쉬우며, 널리 사용되는 방법은 미지유전자 변이체를 만들어 그 대사산물을 chromatography 법 혹은 활성의 변화를 추적하여 담당 물질을 규명 및 유전자의 기능을 해석하는 것이다. 그러나, 많은 orphan biosynthetic gene cluster에 의해 생산될 것으로 여겨지는 물질은 양이 매우 적거나 (발현 조건의 미확립), 물질의 활성을 모르기 때문에 추적이 매우 어렵다. 또한 대다수의 미생물, 특히 방선균의 유전자 조작

표 1 Genomics-guided 전략에 의해 분리, 규명된 이차대사산물 *

Approach	Source organism	Uncovered orphan metabolites	Structural class	Bioactivity
Bio-informatic prediction/subsequent screening for predicted properties	<i>Streptomyces</i> spp.	Enediynes	Polyketide (enediyene-class)	Anti-tumour antibiotic
	<i>Streptomyces aizunensis</i> NRRL B-11277	ECO-02301	Polyketide	Anti-fungal
	<i>Streptomyces aculeolatus</i> NRRL 18422	E-492, E-837, E-975	Alkenyl furanone	Electron transport inhibitors
	<i>Streptomyces</i> sp. Eco86			
	<i>Streptomyces</i> sp.	ECO-7942		
	<i>Micromonospora echinospora</i>	ECO-3396	Cyclic hexadepsipeptide	Anti-tumour antibiotic
	<i>Amycolatopsis orientalis</i> ATTC 43491	ECO-501	Angular polycyclic ketide	Anti-microbial
Gene inactivation studies and metabolite profiling	<i>Trichodesmium erythraeum</i>	Trichamide	Glycosideic polyketide	Anti-microbial
	<i>Aspergillus nidulans</i> HKI 0410	Aspoquinolones A-D	Cyclic peptide	-
	<i>Stigmatella aurantiaca</i> Sg a15	Myxochelin	Prenylated alkaloid	Anti-tumoural
	<i>Stigmatella aurantiaca</i> DW4/3-1	Myxochromides S ₁₋₃	Catechol	Iron chelator
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 21332	Aurafurones A, B	Cyclic pentapeptide/PK	Weakly cytotoxic
Genom isotopic approach Heterologous expression	<i>Streptomyces coelicolor</i> M145	Bacillibactin	Alkenyl furanone	Anti-microbial, cytotoxic
		Coelichelin	Catechol/peptide	Iron Chelator
		Isogermicidin A, B	Tetrapeptide	Iron Chelator
		Gemicidin C	Polyketide	-
	<i>Pseudomonas fluorescens</i> Pf-5	Orfamides A, B, C	Lipodecapeptide	Anti-fungal
	<i>Streptomyces collinus</i> DSM2012	Collinone	Hexacyclic polyketide	Anti-bacterial, cytotoxic
	<i>Streptomyces coelicolor</i> A3(2)	Epi-isozizaene	Sesquiterpene	-
<i>Arabidopsis thaliana</i>	Thalianol	Triterpene	-	
<i>Bacillus halodurans</i> C-125	Haloduracin	Peptide (two-component lantibiotic)	Anti-bacterial	
<i>Pediococcus pentosaceus</i> ATCC 25745	Penocin A	Peptide (bacteriocin class)	Anti-bacterial	

* Gross 의 논문(Appl Microbiol Biotechnol 2007 75, 267-277)에서 인용

(genetic manipulation)이 매우 어렵기 때문에 변이체를 만들어 기능을 해명하는 것은 그 한계가 있다. 이러한 문제를 극복하기 이종숙주에서 미지의 유전자를 발현해 보는 방법이다. 이종숙주 발현법 (heterologous expression)은 유전자 조작법이 확립되어 있고, 비교적 대사체에 대한 정보가 많이 축적되어 있으며, 발현 vector 시스템이 잘 구축된 이종숙주(대리모)가 이용된다. 이러한 특성이 있는 발현 이종숙주에 orphan 유전자를 인위적으로 도입하여 신규생산 되는 물질을 metabolom 연구를 통해 분석하여 규명하는 것이다.^[7,8] 이 방법은 몇몇의 경우 효용성이 증명되었다.

또 다른 대안으로 최근에 발표된 연구는 “genom isotopic approach”이다.^[9] 앞서 논한 정보학적 기법으로 규명을 원하는 대상 orphan 유전자를 분석하여 예상 물질의 화학적 조성 (특히, 전구체)을 파악한 후, isotope으로 표지된 전구체를 배양액에 첨가하여 대상 미생물을 발효배양시켜 발효추출물로부터 isotope으로 표지된 전구체가 incorporation 된 물질을 chromatographic analysis 와 metabolomic approach를 통해 분리, 규명하는 것이다. 상기의 방법들은 orphan biosynthetic gene cluster의 활용에 대한 가능성을 높여 주는 미생물의 post genome approach 에 매우 중요한 기술적 진

보일 것이다. 이중 두 가지 방법 “heterologous expression (이종발현)” 과 “genomisotopic approach”에 대해 조금 더 살펴 보고자 한다.

이종발현과 이차대사산물 다양화

Heterologous host expression 은 아마 최근에 자연계 물질의 유전자 연구를 수행하는 연구자에게 폭 넓은 관심을 받은 대표적인 분야일 것이다. Heterologous host의 이차대사산물 연구에서의 효용성을 보면, 첫째 미지의 혹은 미실증 생합성 유전자의 발현 분야로의 응용이다. 미생물 및 식물의 게놈연구, 혹은 자연 환경에서 분리한 meta genome의 유전자정보로부터 확보한 생합성 유전자를 발현하여 물질 규명, 효소적 특성규명에 활용하는 것이다. 두 번째 활용은 비록 그 기능이 알려져 있지만 원 숙주에서 소량생산 되는 물질을 다량생산을 이루기 위한 것과, 혹은 유전자 조작이 어려워 다양한 접근이 어려운 유전자를 유전자 조작과 대사물질 분석이 용이한 이종숙주로 옮겨 연구를 수행할 경우이다. 세번째는 인위적으로 생합성유전자를 합성(Gene synthesis-synthetic biology)하고, 또 생합성유전자를 변형할 경우 이를 이종숙주에서 발현하여 물질의 생산능력 검증, 신규물질의 분석에 활용하는 것이다. 그러나, 확보한 orphan 유전자가 완전한가? 그 유전자에 의해 합성되는 물질의 전구체를 이종숙주가 충분히 공급 가능한가? 만들어진 물질이 이종숙주에 대해 유해하지 아니한가? 이종숙주 발현시스템 (promoter, 조절기작 등)이 이물질에 대해 효용성이 있는가? 등의 질문에 대해 긍정적인 답을 확신할 수 없어, 실제적인 성공을 크게 담보할 수 없는 경우 또한 매우 높다. 상기에서 논 한 바와 같이 몇 가지 점에서 해결 해야 할 기술적 과제 혹은 원천적 난제를 안고 있지만, 가장 이상적인 접근법 중 하나로 여겨지고 있다.

Genomisotopic Approach

Genomisotopic approach는 가장 최근에 발표된 방법이다.^[6,9] 아직 기술적으로 다양한 물질에 대해 적용할 수 있는 범용성의 측면에서 완전히 검증되었다고는 할 수 없으나, 훌륭한 효용성과 효율성을 보여 주어 orphan 생합성 유전자의 기능해명에 적용 가능성이 매우 높아 널리 이용 될 수 있을 것으로 여겨진다. Gross 등은 *Pseudomonas fluorescens* Pf-5 게놈 연구에서 얻은 orphan biosynthetic 유전자를 생물정보학적 기법을 통해 그 기구를 해석하였다. 해석의 결과 이 유전자는 NRPS로 최근 각광받고 있는 화합물인 Cyclic lipopeptides (CLP)의 생산을 담당할 것으로 추정하였다. NRPS를 bioinformatics analysis로부터 precursor를 예측하였고, 그 중 가장 풍부하게 이용될 것으로 추정되면서도 쉽게 ¹H-¹⁵H HMBC NMR spectroscopy로 추적이 가능한 전구체인 ¹⁵-labeled Leu을 활용하였다. Chromatographic analysis와 NMR로 목적물질을 추적, 분리하여 최종적으로 Orfamide A를 규명하였다. 이러한 연구에서 그 가능성을 높이기 위해 orphan 유전자의 발현의 조건을 RT-PCR로 규명하여 최적의 유전자 발현조건에서 균주의 배양 및 물질의 발효를 수행하였다. 대상 유전자에 변이 및 Assay-guided approach등의 기존의 방법과 비교를 통해 genomisotopic approach의 실효성 및 적절성을 검증하였다. 대상 유전자기구가 합성할 물질에 따라, label 할 대상 precursor가 달라지겠지만, 동일한 원리로 PKs와 NRPs등의 유용한 물질의 생합성 유전자의 규명 및 신규물질의 확보에 크게 응용 될 수 있다.

결 론

방선균을 포함한 다양한 미생물의 게놈이 분석되었다. 방선균게놈의 예에서와 같이 많은 유전자가 2차 대사산물의 생성에 관여한다. 이러한 정보를 어떻

게 이용하는가는 genome 연구의 활용성에 있어 매우 중요한 사안이다. 특히 PKS, NRPS 등의 거대 유전자 집단에 대한 관심이 combinatorial biosynthesis 분야에서 매우 높다. 유전자의 확보 전략으로 genomic approach가 개발 되었다. Genome scanning method, fosmid or cosmid library 말단서열 분석법 등의 게놈 수준의 접근이 상기의 유전자 집단을 확보하는 효율적 전략으로 규명되었다. Genome 연구 혹은 genomic approach를 통해 확보한 유전자를 분석하여 담당하고 있는 물질의 구조를 예측하고자 하는 정보학적 기법이 개발되고 있다. 이러한 개발 기법은 생합성 기구의 구체적 해명과 물질의 구조 및 precursor 등에 대한 정보를 알 수 있어 향후 물질 생합성연구의 중요한 tool로 활용될 것으로 여겨진다. Genome 연구와 genomic approach로 확보한 유전자 중 그 기능이 불분명한 유전자, 즉 cryptic or orphan biosynthetic gene cluster의 규명에 대해 최근 활발히 진행되고 있다. 이러한 연구의 중요한 기법으로는 이중숙주를 활용한 cryptic 유전자의 발현과 genomisotopic approach이다. Well-being 을 추구하는 시대에 genome 연구로부터 인류의 질병, 노화방지 등을 극복할 수 있는 다양한 신규활성물질의 창출하고자 하는 상기에 소개한 기술은 중요한 사회적, 경제적 가치를 가지고 있음은 분명 할 것이다.

참고문헌

- [1] Ikeda, H. *et al.* Complete genome sequence and comparative analysis of the industrial microorganism *Streptomyces avermitilis* Nat. Biotechnol. 21, 526-531 (2003)
- [2] Bentley, S. D. *et al.* Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3(2) Nature 417, 141-147 (2002)
- [3] Lautru, S. *et al.* Discovery of a new peptide natural product by *Streptomyces coelicolor* genome mining Nat. Chem. Biol. 1, 265-269 (2005)
- [4] Zazopoulos, E. *et al.* A genomics-guided approach for discovering and expressing cryptic metabolic pathways Nat. Biotechnol. 21, 187-190 (2003)
- [5] McAlpine, J. B. *et al.* Microbial genomics as a guide to drug discovery and structural elucidation: ECO-02301, a novel antifungal agent, as an example J. Nat. Prod. 68, 493-496
- [6] Gross H. Strategies to unravel the function of orphan biosynthesis pathways: recent examples and future prospects Appl. Microbiol. 75, 267-277 (2007)
- [7] Gross, H. *et al.* The genomeisotopic approach: a systematic method to isolate products of orphan biosynthetic gene clusters Chem. Biol. 14, 53-63, (2007)
- [8] Tae, H. *et al.* ASMPKS: an analysis system for modular polyketide synthases BMC Bioinformatics 2007, 8, 327
- [9] Zotchev, S. B. *et al.* Rational design of macrolides by virtual screening of combinatorial libraries generated through in silico manipulation of polyketide synthases J. Med. Chem. 49, 2077-2087 (2006)