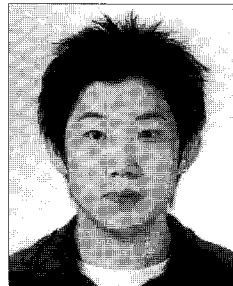


# 시스템 수준의 네트워크 분석 기술



서강대학교 화공생명공학과  
이진원



서강대학교 화공생명공학과  
박창훈



KAIST 생명화학공학과  
이상엽



인실리코젠(주)  
이기용

## 서론

20세기 들어 유전자 조작 기술의 발전에 힘입어 균주의 특성을 유전자 조작 기술을 이용하여 원하는 대사 흐름을 갖도록 변경하는 연구들이 활발히 진행되어 왔다. 이러한 연구들은 기본적으로 균주에 대한 다양한 정보를 요구하므로, 자연스럽게 균주의 유전적 특성과 대사물질의 작용들에 대한 데이터들이 축적되기 시작하였다. 생명현상을 이해하고 표현하기 위해서는 단순히 생명체를 구성하는 부분들에 대한 정보의 조합하는 방식으로는 무리가 있다. 생명체를 구성하는 부분들 사이의 상호작용과 외부에서의 작용에 대한 영향을 고려해야 하기 때문이다. 그러므로 생명체 내부의 복잡한 네트워크를 구성하고 있는 물질들 간의 작용을 파악하고 그 특징을 이해하고자 하는데 필수적인 기술이 대사 네트워크 분석 기술이다. 다양한 대사 네트워크 분석 기술과 실험적인 데이터를 이용하여 대사 네트워크의 전반적인 특성을 파악하게 되면 대사 회로에 가해지는 변화에 따른 결과를 계산할 수 있다. 즉, 가상적인 상황에서의 대사 조절 실험이 가능하다. 이를 통해 실험 결과를 예측함으로써 보다 효율적으로 실험을 설계·수행할 수 있게 되어, 경제적인 면에서 많은 이점을 발휘

한다. 대사흐름패턴의 분석을 통해 유전자 조작에 따른 결과를 예측하고 새로운 유전자 조작 목표의 설정이 가능하기 때문에 전사체 단백질체 분석결과와의 통합분석을 통해 세포의 기능분석을 비롯한 missing link의 해결 등이 가능하게 된다. 흐름체 분석을 통해, 세포 전체에서 정의된 반응들의 대사흐름정도를 계산하고 이를 분석함으로써, 대사회로의 활용정도를 파악할 수 있다. 흐름체분석을 통해 새로운 생물공정의 개발을 위한 균주의 분리 등에도 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

## 기술개요

### 1. 모델링 기법

모델링 수행 시에는 생략수준의 결정, 원칙정립, 단순화 과정단계와 kinetic 상수, 측정된 data가 필요하다. 대사 네트워크의 복잡성을 모두 표현하는 것은 상당히 힘든 작업이다. 때문에 생략을 가하여 모델링을 하게 된다. 이때 생략이 가해지는 부분이 우리가 관심 있는 부분에 미치는 영향이 없어야 한다. 기본적인 생략의 기법은 시스템을 구획화하여 하나의 큰 pool로 생각하는 것이다[그림 2.1].

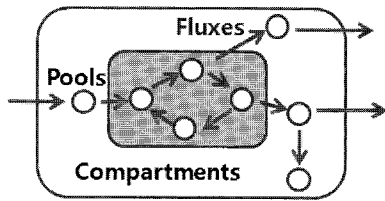


그림 2.1. 전형적 대사 모델

생략의 수준을 결정할 때 그 범위는 대부분 몇 가지 원칙에 의해 정해진다. 구획화 기법의 경우 물리법칙과 에너지 보존, 질량 보존 법칙, 이러한 법칙들에 기준하여 모델링을 하게 되면 시스템이 정상상태이거나 동적 상태일 경우, 둘 다에 대해 balance equation으로 나타낼 수 있다. 모델의 복잡한 정도를 줄이기 위하여 단순화를 시키게 된다. 여러 개의 대사 pool들을 하나로 합치거나, 전체 대사흐름을 몇 개의 반응 단계로 줄이는 방법이 사용된다. 모델 구축 단계에서 역학 법칙을 사용하였기 때문에 시뮬레이션을 하기 위해서는 kinetic 상수 값이 필수적으로 필요하다. 이러한 파라미터 값들은 기존의 연구 자료나 만들어져 있는 database에서 가져 올 수 있다. in vivo 상태에서 측정된 데이터들은 모델링 과정에 있어서 상당히 중요하다. 대사 모델은 당연히 in vivo 상태를 목적으로 하기 때문이다. in vivo 상태의 값들을 얻기 위해 대사 흐름 분석(metabolic flux analysis)기법, 고속 샘플링 기법, proteome분석 기법 등이 현재 사용되고 있다. 모델링의 종류에는 structural models, stoichiometric models, carbon flux models, stationary models, non-stationary models가 있다.

## 2. 네트워크 분석 기술

### 2.1 대사흐름분석(MFA : metabolic flux analysis)

대사흐름분석은 대사회로 상에 존재하는 대사물질들에 관련된 물질 수지식에 근거한 분석 기법이다. 대사흐름분석의 목적은 미생물을 포함한 생명체의 대사회로 상에 있어서 전체 대사 흐름을 정량적으로 표현하고자 하는 데에 있다. 이를 위해 생화학 반응식을 stoichiometric equation을 이용하여 기술하는 방법이 주로 사용된다. 대사흐름분

석을 통해 얻어진 데이터는 대사 네트워크 지도에 대응된다. 이와 같은 대사 흐름 패턴의 분석을 통해 유전자 조작에 따른 결과를 예측하고, 새로운 유전자 조작 목표의 설정이 가능하기 때문에, 전사체, 단백질체 분석 결과와의 통합 분석을 통해 세포의 기능 분석을 비롯한 missing link의 해결 등이 가능하게 된다. 흐름 계산의 최종 결과는 생화학적 반응들이 포함되어 계산된 하나의 도표, 즉 대사 흐름 지도(metabolic flux map)이다. 이러한 대사 흐름 지도에서는 도표에 나타나있는 각각의 반응에 대한 정상상태의 흐름 비율을 추정하여 계산된다. 대사 흐름 지도에는 여러 가지 대사 물질과 그 흐름에 대한 유용한 정보가 나타나 있다. 하지만 그러한 대사 흐름의 실제적 값은 다른 종이나 다른 실험조건에서 측정된 흐름값과의 비교를 통해 얻어질 수 있다. 이러한 비교를 통해서 유전적이나 환경적 변화에 의한 영향을 정확히 평가할 수 있으며, 특정 대사 경로의 중요성과 대사 경로에서 발생하는 반응들을 명확히 표현할 수 있다.

### 2.2 대사조절분석(MCA: metabolic control analysis)

대사 공학에서 대사조절이론 중 가장 중요한 점은 복잡한 대사 network의 조절의 경우, 대체적으로 많은 다양한 효소 반응 단계가 분산되어 있다는 점이다. 단일 유전적 조절은 flux 분포에 큰 작용을 한다. 조절계수(control coefficient)의 in vivo 조건에서의 실험은 modeling 과 model의 정확성을 확인하는데 많은 도움을 줄 수 있다. 몇몇의 perturbation methods가 이런 이유로 개발되었다. 그러나 in vivo 조건에서 필요로 하는 대사산물의 농도를 측정하는 것은 여전히 어려운 일이다. 다른 대사산물을 묶는 개념의 더욱 실제적인 접근방법은 top-down MCA나 group control coefficient 등의 형태로 개발되었다.

Control 계수는 외란(perturbation)에 대한 상대적인 변화를 나타내는 값으로서 외부 조건의 변화가 시스템 변수들에 (예를 들면, flux나 농도의 변화) 미치는 영향을 정량화 한 것이다.

$$C_i^A = \frac{\partial A}{\partial v_i} \cdot \frac{v_i}{A} = \frac{\partial \ln A}{\partial \ln v_i} \quad (1)$$

여기서 A는 시스템 변수를,  $i$ 는 효소반응단계를,  $v_i$ 는 정상상태에서의 반응속도를 나타낸다. 가장 일반적인 control 계수는 주로 flux와 대사산물(metabolite)의 농도로 표현된다. 그리고, 시스템의 어떠한 다른 변수(variable)들도 MCA로 분석이 가능하고, (1)과 유사한 식으로 정의되는 control 계수로 나타낼 수 있다. 실제로는 위 control 계수를 적용하는데 굳이 시스템이 정상상태일 필요는 없으며, 제한요소들도 포함될 수 있다. 또한, control 계수들은 시간적 요소가 추가되었을 경우 어떤 궤도상에서 점 또는 수치로서 표현된다. 반응속도는 직접적으로 교란되지 않기 때문에, 반응속도에 영향을 미치는 인자에 변화를 가함으로서 control 계수가 결정되어야 한다. 많은 효소 촉매 반응속도가 효소 농도에 선형적(linear)인 관계를 갖기 때문에, control 계수는 효소 농도를 이용하여 다음과 같이 표현할 수 있다.

$$C_i^A = \frac{\partial A}{\partial [E_i]} \cdot \frac{[E_i]}{A} = \frac{\partial \ln A}{\partial \ln [E_i]} \quad (2)$$

Control 계수를 정의하기 위해서는, 대사 시스템의 안정적인 정상상태가 필요하다. 이 대사 시스템은 정상상태 농도  $S = S(p)$  와 정상상태 흐름  $J = v(S(p), p)$ 로 묘사된다. 로 표현되는 매개변수의 변화에 의한 개별 반응속도의 작은 자극이라도 시스템을 새로운 정상상태로 유도시키는데 충분하다. 이 정상상태는  $J \rightarrow J + \Delta J$  와  $S \rightarrow S + \Delta S$ 로 가까이 근접하게 된다. 흐름과 농도의 변화를 측정하는 것이 조절계수이다.

흐름  $J_j$ 에 대한 반응속도  $v_k$ 를 조절하기 위한 흐름 조절 계수(flux-control coefficient)는 다음과 같이 정의된다[그림 2.2].

$$C_k^j = \frac{v_k}{J_j} \frac{\partial J_j}{\partial v_k} \quad (3)$$

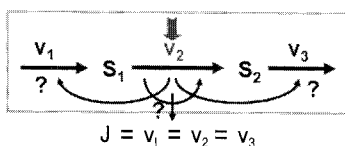


그림 2.2. 흐름조절계수의 의미

$v_k$ 의 농도  $S_i$ 에 대한 농도 조절 계수(concentration-control coefficient)는 다음과 같다[그림 2.3].

$$C_k^i = \frac{v_k}{S_i} \frac{\partial S_i}{\partial v_k} \quad (4)$$

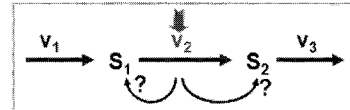


그림 2.3. 농도조절계수의 의미

조절 상수들은 특정 반응  $v_k$ 가 정상상태 흐름  $J$  혹은 정상상태 농도  $S_i$  각각에 미치는 영향을 정량화 한다.

### 3 대사분석 소프트웨어

#### 3.1 MetaFluxNet (mbel.kaist.ac.kr)

MetaFluxNet은 준정상상태 가정을 이용한 세포 내 대사 flux 분석을 가능하게 하여 세포의 대사흐름을 컴퓨터에서 시뮬레이션해 볼 수 있는 생물정보학(BIT) 소프트웨어이다. 세포 내 대사회로를 분석·예측할 수 있는 유기체의 생화학정보를 이용해 특정 미생물의 가상세포시스템을 구성하고, 이를 바탕으로 컴퓨터에서 세포의 대사흐름을 분석하는 것이 가능하다. MetaFluxNet의 기능에 있어서 가장 중요한 핵심적인 기능은 최종적으로 flux analysis를 통해 보여주는 flux distribution의 visualization 기능이다. Flux distribution은 직관적으로 대사 network를 보여주고 최적화된 distribution을 보여줄 뿐만 아니라 pathway 분석에 있어서도 중요한 역할을 제공한다.

#### 3.2 COPASI (www.copasi.org)

COPASI에서 수행하는 모사연구(simulation)의 종류에는 크게 2개로 나뉘 볼 수 있다. Time course simulation의 경우 시작점(starting point)으로부터 시작하여 정해진 시간까지 정해진 시간간격으로 조사하는 모사연구를 의미한다. 이는 각각의 일련의 시간간격에 따른 조성(농도 및, flux의

변화)를 구하는 것이다. 한편 정상 상태 모사 연구(steady state simulation)는 수치 해석적 방법을 통하여 시작점(starting point) 근처의 정상상태(steady state)를 찾는 방법이다. COPASI는 플랫폼에 구애받지 않고, 사용자 친화적인 소프트웨어 툴로서, 생화학적인 반응 네트워크를 분석하고 모사하기 위한 강력한 수학적 방법을 손쉽게 사용할 수 있게 한다. COPASI는 세포의 반응들과 동역학 작용들에 대한 매우 정교한 분석을 할 수 있다. 또한 소프트웨어 자체적으로 방대한 양의 최적화 연산방법을 가지고 있어서 사용자가 보다 효율적으로 모델을 구축할 수 있다.

### 3.3 E-CELL ([www.e-cell.org](http://www.e-cell.org))

E-CELL은 일본 게이오대학에서 개발하였다. 현재로서는 mRNA 전사, 단백질 해독, 해당 작용(glycolysis)에 의한 에너지 생성, 인지질 합성 등 세포의 생존에 필수적인 몇 가지 기능만을 구현하고 있다. 과거의 세포 시뮬레이션 연구에 이용했던 컴퓨터 프로그램은 각 과정에 특정화한 소프트웨어로 호환성이 없었으나 E-CELL 시스템은 다양한 세포 프로세스(생합성계, 에너지 대사, 막 운송, 전사, 번역, 복제, 시그널 전달 등)에 모두 대응할 수 있다. 따라서, 대사경로나 유전자 발현 제어 등을 동일한 형태로 모델화할 수 있으며, 그 모델을 통합해서 세포전체를 시뮬레이션할 수 있다. E-CELL 시스템을 이용하여 시뮬레이션 하면, 효소의 반응이 모두 병렬(유사병렬)로 실행되어 "대시활동"을 시작한다. 그래픽 인터페이스를 통하여 세포 내 다양한 물질의 증감(분자수)과 특정 화학반응의 활성도를 관찰할 수 있다.

### 3.4 Virtual cell ([www.nrcam.uchc.edu/](http://www.nrcam.uchc.edu/))

미국 National Resource for Cell Analysis and Modeling (NRCAM)에서 개발한 virtual cell(<http://www.nrcam.uchc.edu>)은 주로 세포 내에서 일어나는  $Ca^{++}$ 의 활동을 중점적으로 분석하고자 하는 시뮬레이션 시스템이다. 계산적인 세포 생물학의 접근 방식은 고해상도 광학현미경(high resolution light microscopy)과 함께, 특정 세포 기작에 대해 실험적인 조작과 계산적인 모사를 원활하게 상호작용할 수 있도록 해 준다. 이러한 접근 방식은 단순한 분

자 작용에서부터 조직단위의 활동까지 다양한 범위에 대해 적용이 가능하다. Virtual Cell은 실험적인 세포학에서부터 이론적인 생물 물리학까지 여러 과학 분야에 적용이 가능하도록 설계되었다.

### 3.5 Webcell ([webcell.kaist.ac.kr/](http://webcell.kaist.ac.kr/))

Webcell은 한국KAIST에서 개발한 가상세포로 세포 내에서 일어나는 반응을 예측할 수 있을 뿐 아니라 시간에 따른 변화를 동적으로 보여주는 소프트웨어이다. 인터넷을 통해 이용가능하며 결과를 저장하여 다른 연구자와 교환해 볼 수 있는 것을 특징으로 하고 있다. WebCell은 세포 네트워크에 대한 정량적이고 정성적인 정보를 처리하는 통합 시뮬레이션 환경을 제공한다. 또한 웹상에서 세포 네트워크의 정상상태와 동적 상태 활동에 대한 연구가 가능하도록 한다.

### 3.6 SBML ([sbml.org](http://sbml.org))

다양한 표현 방법은 다양한 목적에 유용하게 사용된다. 생화학 반응 네트워크의 그림 도표와 같은 사람에게 시각적으로 표시하는 데는 유용하지만, 소프트웨어의 관점에서는 모델을 정량화하여 모사하고 분석하기 위한 다른 형식이 필요하다. 시스템 생물학 마크업 언어(Systems Biology Markup Language, SBML)가 사용된다.

### 3.7 SBW(Systems Biology Workbench: [sbw.sourceforge.net](http://sbw.sourceforge.net))

정량화 시스템 생물학의 연구자들은 많은 수의 다른 소프트웨어 패키지를 모델링, 분석, 시각화, 일반적인 데이터 조작을 하는데 사용한다. 시스템 생물학 워크벤치(Systems Biology Workbench, SBW)는 다양한 프로그래밍 언어와 다양한 플랫폼을 사용한 외부 요소를 2진법 메시지 코딩 시스템(binary encoded-message system)을 통해서 호환시키고 사용이 가능하게 하는 소프트웨어 플랫폼이다. SBW의 목적은 사용과 이해가 쉬우면서도 단순하고, 높은 수행능력을 보이고, 공개적인 소프트웨어 기반을 제공하고자 하는 것이다. SBW는 분리된 다른 컴퓨터에서 작동하는 응용프로그램을 간단한 네트워크 프로토콜을 이용하여 서로 통신할 수 있게 한다.

#### 4 대사체학(metabolomics)

세포의 작용을 포괄적으로 이해하기 위하여 정적인 게놈 정보로부터 동적인 mRNA 정보(transcriptome), 단백질 정보(proteome), 대사산물정보(metabolome)의 모두를 망라적으로 해석함에 따라 생물을 시스템으로서 이해하는 것을 목표로 하는 것이 포스트게놈과학 또는 시스템생물학의 특징이다. 포스트게놈과학의 한 분야인 대사체학은 세포내에 함유된 저분자 대사산물을 포괄적으로 해석함으로써 생체 내에서의 반응을 전체적으로 파악하는 학문이다.

##### 4.1 GC-MS

GC-MS는 2가지가 결합되어 있는 시스템이다. 먼저 GC에서 휘발성을 띠고 열적으로 안정적인 화합물이 분리되고, 분리된 화합물을 전통적인 전자 충격 질량 분석기(electron-impact mass spectrometers)로 검출하는 방식이다. 대사체학에서는, GC-MS방식이 비록 휘발성, 높은 분자량에 대해 취약하기는 하지만, 가장 좋은 표준으로 표현되고 있다. 휘발성을 띠고, 낮은 분자량의 대사물질들은 시료채취 후 바로 분석이 가능하며, 이 시료들 중에는 인간의 날숨, 식물성 휘발물질 등이 포함된다. 그러나 대부분의 대사물질 분석에 있어서는 화학적인 유도작용이나 상온 혹은 그 이상의 온도로 승온 시켜주는 과정이 휘발성과 열적 안정성을 얻기 위해 필요하다. GC-MS방법의 적용 분야는 대사체학에서 넓은 범위를 갖고 있다. GC-MS가 처음으로 대사체학에 적용된 것은 소변검사를 통한 질병 확인에서였다. 보다 최근에는, 식물 메타볼로믹스에서 초기 연구단계에 독일에서 널리 사용되었다. 아라비도시스(*Arabidopsis*, 냉이과의 식물)와 감자 토마토를 포함한 식물분야에서 유전자 조작이나 환경적 변화와 같은 스트레스 요인이 미치는 영향에 대해서 세포내 대사물질(intracellular metabolites)이나 향기와 같은 휘발성 대사물질들이 GC-MS를 이용하여 연구되었다. 미생물학이나 치료 메타볼로믹스(clinical metabolomics)같은 분야에서도 액상이나 기상의 시료를 분석하는데 GC-MS방식을 도입하고 있다.

##### 4.2 LC-MS

LC-MS는 대사물질을 LC에 의해 분리시킨 후 전자

분사식 이온화(electrospray ionization, ESI)과정이나 많이 사용되지는 않지만, 대기 화학적 이온화(atmospheric pressure chemical ionisation, APCI)과정을 거친다. 이 기술은 GC-MS방식과는 뚜렷이 다르며(낮은 분석 온도, 분석시료의 휘발성 불필요), 이러한 차이점이 시료의 전처리 과정을 단순화 시킨다. 대부분의 제약 외적인 분야(예를 들면, 미생물학, 식물학)에서는, 시료는 세포내부 물질의 추출과 적합한 용액에 의한 희석을 통해 단백질 침전과 같은 과정을 거친다. 메타볼로믹스에서의 LC-MS 방식 적용은 주로 NMR을 보완 장비로 사용하여 의학적인 목적에 집중하고 있다. 이러한 분석 기술이 몇몇 질병들에 대한 생체 지표(biomarker)의 발견이나 시클로스포린-A(cyclosporine-A)와 같은 쥐나 인간의 대사작용 중에 만성적인 파괴와 같은 연구에 응용되고 있다. LC-NMR-MS와 같은 기술들이 최근 들어 대사물질 검증(NMR)과 민감도 검사(MS)를 목적으로 연구되고 있다.

##### 4.3 CE-MS

CE(capillary electrophoresis)는 다방면의 연구 분야에서 사용가능하며, 작은 무기 이온부터 큰 단백질뿐만 아니라 박테리아 자체까지 여러 종류의 분석물질에 대해서 분리가 가능한 기술이다. 몇가지 첨가제를 완충제(buffer)로 섞어 주는 것만으로도, 다양한 분석 형태를 얻을 수 있다. 하지만 CE장비를 가장 흔한 결합 방식인 MS(mass spectrometers)와 결합하여 전자 분사식 이온화 방법(electrospray ionization, ESI)을 사용할 경우 완충제(buffer)의 구성성분이 제한되기 때문에 capillary zone electrophoresis (CZE)와 같은 가장 간단한 형태가 이용된다. 대사경로 중에서 해당제나 TCA 사이클등의 기초대사경로를 담당하고 있는 화합물이나 많은 기초대사계의 분기점에 위치하는 화합물의 대부분은 전하를 가지고 있는 이온성 화합물이다. 시료도 입 후 고전압을 캐필러리의 양단에 걸면 모든 양이온성 물질은 음극방향으로 이동하고 음이온성 물질은 양극방향으로 이동한다. 양이온성 대사물질의 측정의 경우는 캐필러리의 출구를 음극으로 음이온성 대사물질 측정의 경우는 반대로 설정함으로써 세포내에 포함된 대부분의 이온성 대사산물을 분석하는 것이 원리적으로 가능하다.

#### 4.4 직접 주입방식 질량 분석기 (Direct-injection mass spectrometry, DIMS)

DIMS는 높은 효율의 처리량을 자랑하는 장치중 하나다. (시료 하나당 일반적으로 1분 정도의 분석시간이 적용되며, 하루에 수백 개의 시료처리 가능) 이 분석 장치에는 추출된 시료 원 상태 그대로 주입되며, 전자 분사식 질량 분석기(electrospray mass spectrometer)가 하나의 시료 당 시료의 구성 물질을 나타내는 하나의 질량 스펙트럼을 도출해낸다. LC-MS에서의 대사 분석 범위는 대사물질의 이온화 정도에 따라 결정된다. 질량 스펙트럼이나 질량 목록(mass list, m/z vs. 응답정도)이 시료의 분류에 사용된다. DIMS의 적용은 미생물학과 식물학 분야에 집중되어있다. 효모에 대한 기능성 유전학(functional genomics)에서의 DIMS방식 적용은 효모균의 자연형과 변형형의 대사물질 추적이 가능하다는 것을 보여준 연구 결과도 있다. 다른 적용 분야로는 미생물의 2차 대사산물 대사 추적(metabolic fingerprinting)이 있다. 일반적으로 쿼드루폴(quadrupole)이나 TOF방식의 장치들이 사용되지만 FTICR장비 역시 많이 사용되고 있다. 의학적인 적용으로는 DIMS와 MS/MS가 질병 진단에 사용되고 있다.

#### 4.5 FT-IR

FT-IR장비는 분석 원리가 확립된 상태에서 끊임없이 보다 빠르고, 비파괴 적이고, 첨가물질 없이 시료 종류나 상태에 상관없이 고효율의 시료처리가 가능하도록 하는 연구가 진행 중에 있는 상태다. FT-IR은 적용범위가 아주 다양하다. 미생물학, 식물학 혹은 의학적 범위에서 활용이 가능하다. 미생물학 분야에서는 빠르고, 정확하고, 재현성이 높은 세균 감정을 하위 종 수준(sub-species level)까지 검출해내었다. FT-IR이 적용된 다른 미생물학적 문제 해결 사례로는 의학적으로 관련된 세균의 검출, 신속한 음식물 부패 측정, 트립토판 대사 변종(tryptophan-metabolism mutants)에서의 대사물질 추적(metabolic footprinting)이 있다.

#### 4.6 자기 공명 장치(NMR spectroscopy)

대사체학에서 NMR 장치는 빠르고, 비파괴적이고, 고효

율의 시료 처리량과 최소한의 시료 전처리가 가능하게 한다. NMR장비의 기능은 원자핵에 강한 자기장과 무선 주파수(radio frequency, RF) 자극을 줌으로써 작동한다. 원자 번호가 홀수인 것과 원자량이 홀수인 원자들에 대해서는 자기장이 핵을 회전하게 하며 이를 핵회전(nuclear spin)이라고 한다. 무선 주파수 에너지를 흡수한 원자핵은 낮은 에너지 수준에서 높은 에너지 수준의 회전 상태를 띠게 되고, 이 에너지가 안정화 되는 과정에서 방사선을 방출하게 된다. NMR 기술은 의학이나 약학에서 광범위하게 사용되고 있으며, 특히  $^1\text{H}$  NMR과 같은 경우는 조직이나 생물체액(biofluids)의 분석에 사용되고 있다. NMR은 기본적으로 세포가 외부 압력에 반응을 한다는데 그 원리를 두고 있다. 여기에는 질병이나 치료의 목적에 의한 세포 내·외적인 조정이 세포의 항상성을 유지시키는지 확인하고자 하는 것도 포함되어 있다. 일반적으로 이러한 연구는 소변이나 혈액과 같은 생물체액(biofluids)의 대사물질 변화를 통한 체내의 독성 제거와 관련되어 있다.

### 결론

단순히 생명체를 구성하는 부분들에 대한 정보의 조합하는 방식으로는 생명체에 대한 정확한 이해하기 어렵다. 생명체 내부의 복잡한 네트워크를 구성하고 있는 물질들 간의 작용을 파악하고 그 특징을 이해하고자 하는데 필수적인 기술인 대사 네트워크 분석 기술이 필요하다. 대사 네트워크에 대한 모델링은 대사 네트워크 분석의 첫 단계이다. 대사 네트워크분석 기술로는 생물의 대사흐름(metabolic flux)의 각 단계별 반응들의 상관관계를 양론적으로 나타낸 대사흐름분석(metabolic flux analysis)방법과 대사흐름을 구성하는 물질(metabolite)들과 그 물질에 관여하는 효소의 상관관계를 파악하는 대사조절분석(metabolic control analysis) 등이 존재한다. 대사분석 소프트웨어로는 flux analysis를 통해 보여주는 flux distribution의 visualization 기능이 특징인 MetaFluxNet, 시간변화에 따른 세포내의 농도나 flux의 변화를 표현하는 COPASI, 대사 경로나 유전자 발현 제어를 위한 프로그램인 E-CELL, 주

로 세포 내에서 일어나는  $Ca^{++}$ 의 활동을 중점적으로 분석하고자 하는 시뮬레이션 시스템인 virtual cell, 세포 네트워크에 대한 정량적이고 정성적인 정보를 처리하는 통합 시뮬레이션 환경을 제공하는 WebCell등이 있다. 대사체학의 대사물 분석 장비에는 GC-MS, LC-MS, CE-MS, DIMS, FT-IR, NMR, 등이 있다. 이들 장비를 이용 대사체학은 세포 내에 함유된 저분자 대사산물을 포괄적으로 해석함으로써 생체 내에서의 반응을 전체적으로 파악할 수 있다. 우리나라의 생명공학분야의 기술 수준은 선진국과 비교해 볼 때 전반적으로 약 60-70% 정도에 불과한 것으로 평가되고 있다. 그러나 이와 같은 기술 수준은 우리나라의 생명공학에 대한 영세한 투자규모(일본의 5%, 미국의 0.7%)를 고려해 볼 때 상대적으로 높은 수준으로 판단된다. 현재까지 방대한 양의 생화학 data가 축적이 되었지만, on-line상의 data를 이용한 대사 시스템의 분석 및 대사내의 동적 거동을 예측하는 등에 관한 활용적 측면에 대한 연구 활동은 매우 미흡한 실정이다. 대사 네트워크 모델 시스템은 실제 세포 시스템의 거동에 근접하게 모사하는 것이 가능하지만, 여러 가지 난제가 있어 신뢰성 있는 시스템을 개발하기에는 많은 노력과 시간이 소요될 것으로 예상된다. 선진국 연구진에서 추진하고 있는 대사 네트워크 모델을 구현한 가상세포에 대한 국내 연구 수준 격차는 크지 않은 것으로 판단되며, 최신동향 파악에 따른 연구로 국내 기술 수준은 선진국의 연구수준에 근접하게 될 것으로 예상된다.

## 참고문헌

- [1] 이상엽, 원핵세포의 시스템 생물학 연구, 분자세포생물학뉴스, 제 18권, 제 2호, 2006년 6월 pp. 30-39.
- [2] 정의섭, 이진원, 대사공학기술을 이용한 미생물 대사 네트워크의 동역학 모델링 및 시뮬레이션 방법, News & Information for Chemical Engineering, Vol. 24, No. 1, 2006, pp. 35-41.
- [3] G.N. Stephanopoulos, A.A. Aristidou, and J. Nielsen, Metabolic Engineering: Principles and Methodologies, Academic Press, San Diego, CA, 1998.
- [4] Wolfgang Wiechert, Modeling and simulation: Tools for metabolic engineering, Journal of Biotechnology, 2001.
- [5] Warwick B. Dunn, David, I. Ellis, Metabolomics: Current analytical platforms and methodologies, Trends in Analytical Chemistry, Vol. 24, No. 4, 2005.
- [6] Park, J.M., Kim, T.Y., and Lee, S.Y., Constraints-based genome-scale metabolic simulation for systems metabolic engineering, Biotechnol. Adv. 27(6): 978-988, 2009.
- [7] Kim, T.Y., Kim, H.U., and Lee, S.Y., Metabolite-centric approaches for the discovery of antibacterials using genome-scale metabolic networks, Metabolic Eng., in press, 2009.
- [8] Lee, S.Y., Kim, H.U., Park, J.H., Park, J.M., and Kim, T.Y., Metabolic engineering of microorganisms: general strategies and drug production, Drug Discovery Today, 14(1/2): 78-88, 2009.
- [9] Park, J.H. and Lee, S.Y. Towards systems metabolic engineering of microorganisms for amino acid production, Curr. Opin. Biotechnol, 19(5): 454-460, 2008.
- [10] Park, J.H., Lee, S.Y., Kim, T.Y., and Kim, H.U., Application of systems biology for bioprocess development, Trends Biotechnol., 26(8), 404-412, 2008.
- [11] Kim, T.Y., Sohn, S.B., Kim, H.U., and Lee, S.Y., Strategies for systems-level metabolic engineering, Biotechnol. J. 3:612-623, 2008.