

대사체학의 연구 동향, 응용 및 국내 연구 활성화 방안

김소현 · 양승옥 · 김경현¹ · 김영석² · 유광현³ · 윤영란⁴ · 이동호⁵ · 이충환⁶ ·
황금숙⁷ · 정면우⁸ · 최기환⁸ · 최형균*

중앙대학교 약학대학, ¹고려대학교 식품공학과, ²이화여자대학교 식품공학과, ³인제대학교 의과대학 약리학교실, ⁴경북대학교 의과대학 분자약학교실, ⁵고려대학교 생명과학대학, ⁶건국대학교 생명공학과, ⁷한국기초과학지원연구원, ⁸국립독성과학원 대사약리팀

Research trends, applications, and domestic research promotion strategies of metabolomics

Kim, So-Hyun, Seung-Ok Yang, Kyoung Heon Kim¹, Young-Suk Kim², Kwang-Hyeon Liu³,
Young-Ran Yoon⁴, Dongho Lee⁵, Choong Hwan Lee⁶, Geum-Sook Hwang⁷,
Myeon Woo Chung⁸, Ki Hwan Choi⁸, and Hyung-Kyoon Choi*

College of Pharmacy, Chung-Ang University, ¹College of Life Science and Biotechnology, Korea University, ²Department of Food Science and Technology, Ewha Womans University, ³College of Medicine, Inje University, ⁴School of Medicine, Kyungpook National University, ⁵Division of Biotechnology, College of Life Sciences and Biotechnology, Korea University, ⁶Department of Biotechnology, Konkuk University, ⁷Metabolome Analysis Team, Korea Basic Science Institute, ⁸Pharmacology Department, National Institute of Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration

Abstract As one of the new areas of 'omics' technology, there is increasing interest in metabolomics, which involves the analysis of low-molecular-weight compounds in cells, tissues, and biofluids, and considers interactions within various organisms and reactions of external chemicals with those organisms. However, metabolomics research is still at a fundamental stage in Korea. Therefore, the purpose of this study was to establish a strategic long-term plan to revitalize the national metabolomics approach and obtain the elementary data necessary to determine a policy for effectively supporting metabolomics research. These investigations clarified the state of metabolomics study both in Korea and internationally, from which we attempted to find the potentiality and fields where a metabolomics approach would be applicable, such as in medical science. We also discuss strategies for developing metabolomics research. This study revealed that promoting metabolomics in Korea requires cooperation with metabolomics researchers, acquisition of advanced technology, capital investment in metabolomics approach, establishment of metabolome database, and education of metabolome analysis experts. This would reduce the gap between the national and international levels of metabolomics research, with the resulting developments in metabolomics having the potential to greatly contribute to promoting biotechnology in Korea.

Keywords: metabolomics, metabolome, promotion strategies

서 론

대사체학은 생물체의 세포, 조직, 체액에 존재하는 저분자 화합물 (M.W. 100~1,000)들을 전체적으로 분석하는

기술이다. 대사체학 연구는 생화학적 수준에서 생명체 상호간의 영향 및 외부 화합물들과의 반응을 검토할 수 있도록 한다. 이러한 대사체학 연구는 동물, 식물, 미생물 등의 생물체를 대상으로 식품, 농업, 의학, 환경 분야 등의 다양한 분야에 적용될 수 있으며, 2007년 미국 MIT 선정 유망 10대 기술에도 포함되어 있을 만큼 주목 받고 있는 차세대 기술이다(16). 그러나 우리나라의 대사체학 연구는 아직 기초적 단계이며, 대사체학에 대한 인식도

*Corresponding author

Tel: +82-2-820-5605, Fax: +82-2-816-7338

e-mail: hykchoi@cau.ac.kr

부족한 상황이다. 따라서 본 논문에서는 대사체학 연구 방법에 대해서 소개하고, 국내, 외 대사체학 연구현황, 대사체 연구의 필요성과 활용방안, 대사체 연구 수행 활성화를 위한 전략들을 소개하고자 한다.

대사체 추출, 기기분석 및 다변량 통계분석

식물, 미생물, 동물 등의 생물체를 대상으로 대사체학 실험을 하기 위해서는 우선 시료에 포함되어 있는 metabolome을 추출해야 하며, 일반적으로 추출에 앞서 동결건조 또는 액체 질소를 이용한 급속 냉동을 통하여 생물의 대사과정을 중단시킨다(20). 또한 광범위한 metabolome의 효율적인 추출을 위해서는 추출 방법의 최적화가 중요한데, 1차 및 2차 대사물질들의 추출 효율은 용매의 종류, 혼합량 및 사용량에 따라 달라진다(17). 따라서 일반적으로 대사체의 추출은 극성이 다른 다양한 유기용매로 이뤄지는데, 대개 극성 대사체는 메탄올, 에탄올, 물 등을 사용하고, 비극성 대사체의 추출에는 클로로포름 등을 주로 이용한다. 그리고 기기의 특성에 따라서 시료의 전처리가 필요한 경우가 있다. GC/MS를 이용한 분석의 경우, 기기의 특성상 비휘발성 대사체를 휘발성으로 변화시키는 derivatization 과정이 있어야 한다. 가장 흔한 derivatization 과정은 -OH, -COOH, -NH, -SH기와 같은 기능기를 가진 극성 화합물에 TMS (trimethylsilyl) group을 붙여, 휘발성을 증가시키는 방법이다. 이때 사용되는 시약은 MSTFA (N-Methyl-N-trimethylsilyltrifluoroacetamide), BSA (N,O-bis-[Trimethylsilyl]acetamide), BSTFA (N,O-bis-[Trimethylsilyl]trifluoroacetamide) 등이며, 식물대사체의 분석에는 MSTFA가 가장 많이 이용된다(8, 11).

분석기기는 각 실험 대상과 특성에 맞도록 신중하게 선택해야 한다. 대사체 분석에서 한 종류의 분석기기로 metabolome을 커버하는 것은 불가능하므로, 전체적인 대사체 분석을 위해서는 2가지 이상의 분석기기를 이용하여 분석결과를 통합하는 것이 바람직하며, 이때 이용되는 기기분석 방법으로는 GC-MS (gas chromatography-mass spectrometry), LC-MS (liquid chromatography-mass spectrometry), FT-ICR MS (fourier transform ion cyclotron mass spectrometry), NMR (nuclear magnetic resonance spectrometry) 등이 사용된다. GC-MS는 다른 분석기기들보다 상대적으로 가격이 저렴하고, 감도가 우수하다. 데이터의 재현성과 안정성은 HPLC에 비해 높은 것으로 알려져 있으며, LC-MS가 커버하기 어려운 지방산 계열의 화합물을 대상으로 사용 시 매우 유리하다. 또한 유도체화(derivatization) 과정을 거치면 비휘발성 화합물의 분석도 가능해진다. 그러나 비휘발성 물질의 경우에는 유도체화가 필수적이기 때문에 시간이 소요되며, 원료물질의 변화를 가져올 수 있다는 단점이 있다. 또한 시료 주입 과정에서 고에너지를 사용함으로써 이것이 화학적 결합들을

붕괴시킬 수 있다. 최근에는 기존 Quadrupole-MS가 가진 단점을 보완하고 정확성 및 scan rate을 높인 TOF-MS (time-of-flight mass spectrometry)의 사용이 점차 증가하고 있다(10, 33). GC-MS를 이용한 분석 방법은 초기에 인간이나 쥐의 혈액, 뇨 등에 포함된 성분 분석에 사용되었으며, 1990년대 후반부터는 독일 Max-Planck 연구소의 molecular plant physiology 연구 그룹에서 대사체의 추출방법 및 정량 방법을 새롭게 개선하여 식물체의 대사체 분석에 사용되고 있다. LC-MS를 이용한 분석은 GC-MS 분석 시 발생하는 문제점을 줄여줄 수 있는 방법으로, 식물의 target 물질의 분류를 비롯하여 미생물, 식물, biofluid 등의 대사체 profiling 결과가 보고된 바 있다(15, 19, 34). FT-ICR MS를 이용한 대사체 분석은 높은 분해능과 mass accuracy를 장점으로 하며, 짧은 시간 내 수백, 수천 종의 대사체를 분석할 수 있다(21). NMR을 이용한 대사체 분석은 단순한 시료 전처리 과정으로 추출 과정 상 일어날 수 있는 손실을 줄일 수 있으며, 대사체 구조에 대한 자세한 정보를 주어 미동정된 화합물을 찾는 데 이용되고 있다(24). NMR 분석을 이용한 대사체학 연구는 식물, 동물, 미생물 등을 대상으로 활발하게 진행되고 있으며, 소변 및 혈액 등의 biofluid에서 질병과 관련된 biomarkers를 발굴하려는 연구가 진행되고 있다(3, 9). 대사체학 연구를 위해서는 다변량 통계분석법이 이용되는데 데이터의 principal component analysis (PCA), projections to latent structures by partial least squares (PLS), hierarchical cluster analysis (HCA) 등의 방법들이 널리 활용된다(32).

국내, 외 대사체 연구 현황

Metabolomics는 metabolite profiling으로부터 유래하였다(7, 13, 14). 1970년대 초반에 연구자들은 GC를 이용한 소변 중의 스테로이드, 유기산 및 약물 대사체들의 다중 화합물 분석을 통해서 metabolite profiling의 개념을 세워나갔으며, metabolite profiling의 개념은 질병 및 건강 진단 등에 널리 사용되었다(6, 22). 1980년대 초반에는 HPLC와 NMR을 이용한 metabolite profiling에 대한 논문들(2, 23)이 발표되었다. Metabolic profiling 연구는 1980년대부터 1990년대 초까지는 매년 약 10~15편의 논문이 발간되는 수준이었으며, 이 논문들 대다수는 여전히 초기의 metabolite profiling에 크게 벗어나지 않는 연구들을 하고 있었다. 그러던 중, 1990년대 초에, Sauter와 그의 연구진들은 다양한 살충제에 대한 보리의 작용양식을 결정하는데 GC-MS metabolic profiling을 적용시킴으로써(26), 대사체 연구대상이 확대되는 계기를 마련하였다. 그 후, 2000년대 초반에 인간 genome project가 완성됨으로써, 'genomics, transcriptomics, proteomics 및 metabolomics'가 각광을 받게 되었다. Fig. 1에서 나타난 바와 같이 현재 전세계적으

로 활발한 대사체학 연구를 진행하고 있는 연구그룹들은 다음과 같다.

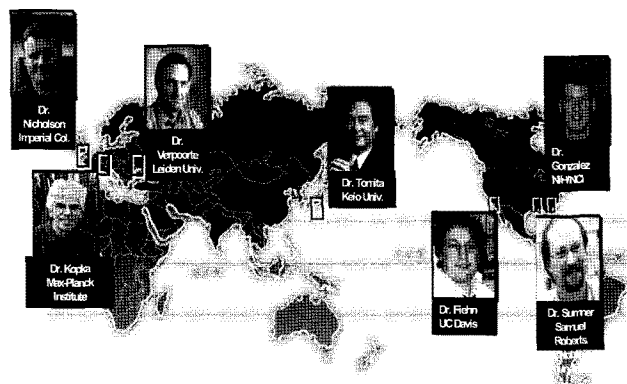


Fig. 1. International working groups of metabolomics research.

Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology (독일)

본 연구소에서는 식물체 내의 핵, 색소체, 미토콘드리아의 유전자의 구조, 기능, 조절과 전사체, 단백질, 대사체에 의한 유전자의 발현 연구를 통하여, 식물체 내의 유전체, 전사체 및 단백질 및 대사체들이 서로 다른 환경조건에서 어떤 방식으로 상호작용하는지를 연구하는 것에 초점을 두고 있다(38).

The Institute of Biology Leiden (IBL), Leiden University (네덜란드)

Leiden University의 IBL에서는 Dr. Verpoorte 연구실을 중심으로 천연물 metabolomics에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 2003년 1월 기존에 있던 2개의 생물학 분야 연구소였던 Institute of Molecular Plant Sciences와 Institute of Evolutionary and Ecological Sciences를 통합하여, Institute of Biology Leiden (IBL)을 설립하였고, 연구 부서들은 Molecular Cell Biology, Molecular Developmental Genetics, Plant Metabolomics, Molecular Microbiology, Plant Cell Biology, Integrative Zoology, Evolutionary, Behavioural Biology, Plant Ecology, Animal Ecology, Theoretical Biology 등으로 구성되어 있으며, 상호협력 프로젝트들을 진행하고 있다(39).

The National Centre for Plant and Microbial Metabolomics (영국)

본 연구소는 Rothamsted Research와 Biotechnology and Biological Research Council (BBSRC)와 연계되어 있는 식물 및 미생물 대사체학 연구에서 선도적인 기관이다. 본 연구소는 최근에 영국의 식물 및 미생물에 대한

the MeT-RO metabolomics service를 구축하기 위한 BBSRC-funded project를 수행하고 있다. 또한 GARNet *Arabidopsis thaliana* metabolite profiling service를 가동하고 있으며, 식물 및 미생물 대사체들에 대한 종합적인 연구를 진행하고 있다(40).

Department of Biomolecular Medicine, Imperial College London (영국)

NMR 분석을 이용한 대사체학 분야의 세계적 선두 연구그룹으로 Jeremy Nicholson 교수가 이끌고 있는 연구팀은 체액과 조직의 NMR 연구에서 선구자적인 연구를 수행해왔으며, 현재 약리대사와 약물 대사체의 반응 연구에서의 NMR과 MS 연계 적용 분야에 있어서 세계적인 결과들을 발표하고 있다(41).

School of Biochemistry, University of Manchester (영국)

본 연구팀에서 중점을 두는 연구 주제는 생물 시스템에 대한 빠르고 정확한 규명을 위한 대사체학 및 단백질학적 기술들의 개발로써, 미생물, 곰팡이, 인체와 동물의 체액들, 식물유래 물질들의 총체적인 fingerprinting 연구를 수행하고 있다. 또한 미생물의 계통발생학적분석을 위한 분자 수준에서의 연구 방법들도 개발하고 있다(42).

Plant biology division, The Noble Foundation (미국)

본 연구소의 연구는 단백질과 대사체의 대규모 profiling과 동정을 위한 최신 기술들을 개발, 발전, 적용시키는 연구를 진행하고 있는데, HPLC-MS, UPLC-MS (ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry)와 GC-MS를 사용하고 있으며, *Medicago truncatula* 식물체의 단백질체와 대사체 data를 integration하여 해석하는 연구를 진행하고 있다(43).

The Fiehn Lab, UC Davis Genomè Center (미국)

Dr. Oliver Fiehn이 이끌고 있는 연구소로, GC/TOF-MS를 이용하여 713개의 대사체들에 대해서 대사체 데이터베이스를 구축하였다. 또한 고효율의 LC-MS와 direct infusion-mass spectrometry를 이용한 metabolic fingerprinting 방법들을 개발하였다. 본 연구팀에서는 자체 개발한 프로그램인 SetupX에 생물학적 근원 (종, 기관, 조직 등)에 대한 정보, 시료 처리 방법 등을 자세하게 입력하여 체계적인 연구 설계를 하며, 이후 실험을 통해 획득한 대사체 정보들은 BinBase란 database에 의해서 판독하는 방식으로 연구를 진행하고 있다(44).

The Institute for Advanced Biosciences, Keio University (일본)

본 연구소는 metabolic engineering 측면에서 대사경로 조절에 의한 유전자, 단백질 발현으로부터 얻는 정보를 통합적으로 연구하는데 노력을 기울이고 있는데, NMR, GC-MS 등을 이용해서, ^{13}C 표지 실험을 통한 metabolic flux 분석에 관한 연구와 isotope가 세포 내로 유입되는 것을 측정하는 실험에 초점을 맞추고 있다. 본 연구소에서는 1) 고효율의 화학분석법 개발, 2) 대사과정의 시뮬레이션을 위한 생물정보학, 3) 의약 산업 및 농업을 위한 대사체 기술의 개발을 목표로 하고 있다(45).

대표적인 국내 연구 그룹들

국내의 대사체학 연구 그룹들로는 한국생명공학연구원, KIST 생체대사연구센터, 국립독성과학연구원 대사약리팀, 한국기초과학지원연구원 메타볼롬 분석연구팀, 중앙대학교 약학대학, 이화여자대학교 식품공학과, 고려대학교 생명과학대학, 인제대학교 의과대학, 경북대학교 의과대학, 건국대학교 생명공학과 등이 있으며, 국내 대사체학 연구 수준은 아직 초기 단계이다.

대사체 관련 국제 학회

Metabolomics society (www.metabolomicsociety.org)는 국제적으로 대사체학 연구를 활성화시키기 위해 설립되었으며, 대사체학을 연구하는 학계, 산업계, 정부기관 간 협력을 도모하고, 국제학회 개최와 Metabolomics journal 출판을 통해서 연구성과들을 발표할 수 있는 기회를 제공하고 있는 국제 학회이다. 그 외, 대사체학 분야에서 선도적인 역할을 하고 있는 유럽에서는 4개 대학 (Wageningen Univ., Netherlands, University of Manchester, United Kingdom, University of Wales, United Kingdom, Royal Veterinary & Agricultural University, Denmark), 10개의 연구기관, 8개의 회사가 참여하는 META-PHOR (www.metaphor.eu)이란 대사체 연구회가 있다. 본 연구회에서는 통계학, 생물정보학 관련 소프트웨어들을 개발하고 있으며, 지속적으로 식물 대사체 database 작업을 진행 중이다.

대사체 연구의 활용방안

Functional Genomics

Functional Genomics는 기능을 명확히 정의하기 어렵거나 그 기능이 알려지지 않은 유전자의 기능을 규명하는 것을 목표로 하고 있으며, 대사체의 변화를 관찰함으로써 유전자의 기능을 평가하는데 활용할 수 있다. 예를

들어, 타겟 효소의 발현이 줄어드는 antisense plant의 경우에는 효소 활동성의 변화가 아주 미세해서 그에 따른 가시적인 표현형을 생산해내기에는 힘든 경우에도 대사체 수준에서는 변화가 관찰될 수 있으므로 특정 유전자의 기능규명에 필요한 정보를 얻을 수 있다(27, 28, 30, 31).

미생물 및 식물의 계통 분류

대사체학을 식물 및 미생물 분류학에 이용하게 되면 이제까지 전통적인 유전학적 분류의 단점을 보완하여 식물 및 미생물의 표현형에 보다 근접한 새로운 분류법의 개발이 가능하게 될 것이다.

미생물 및 식물의 대사경로 규명과 유용물질 생산성의 증대

대사체학을 활용하게 되면 식물 및 미생물을 통해 생산되는 1차 또는 2차 대사산물의 생산성에 관여하는 대사경로를 조절할 수 있는 기초 자료의 확보가 가능하게 되어서 외부 환경요인들을 변화시키거나 유전자를 조작함으로써 유용물질 생산성의 증대를 가져올 수 있게 되어 바이오에너지 및 바이오의약품 산업의 발전에 기여할 수 있다.

신약 및 신소재 개발

대사체학은 약물의 개발 단계 또는 임상시험단계인 Phase I과 Phase II 연구에서 세포실험, 동물실험, 그리고 인체실험에서의 대사체군 profiling을 통하여 약물의 예측 가능한 부작용과 독성을 screening 하며, 더불어 약제 효능을 예측하여 신약후보 물질의 표적화 (targeting)에 도움을 주어서 약효 검색을 빠르고 효율적으로 진행할 수 있게 한다(30). 미생물학 분야에서는 숙주미생물과 인체와의 상호작용을 대사체학적으로 접근하여 미생물에 의한 감염성 질환에 대응하는 기작을 규명함으로써, 감염성 질환의 진단과 치료를 가능하게 한다.

Biomarker의 개발

최근에 건강 및 질병의 상태를 진단하는데 있어서 저분자 대사체들의 비교분석 연구가 진행되고 있는데(37), 정상상태 모델과 질병상태 모델의 대사체 profile을 비교해서 질병상태에서 변화되는 주요대사체들을 검출 및 규명함으로써, 질병의 증상이 발현되지 않은 초기 상태에서도 질병의 조기진단을 가능하게 한다(1). 예를 들어, Oncological metabolomics에서 NMR은 대사체들의 전체적인 변화를 분석함으로써 초기 암에 대한 biomarker를 발굴하는데 사용되고 있다(5, 18). 또한 인간 뇌종양, 백혈병, 간암, 대장암을 가진 동물 모델들의 암대사 경로를 모니터링 하는데도 대사체학 기술들이 사용된 바 있다(12).

식품 및 천연물 제제의 품질관리

현재 GMO 식품은 전 세계적으로 광범위하게 개발 또는 도입되고 있는 실정이지만 GMO 식품에 대한 안전성 검사는 targeted analysis 방법에 의한 분석만 실시되고 있으며, 이 방식은 유전자 조작에 의해서 의도하지 않은 (unintended) 대사산물의 변화는 감지하지 못하는 한계가 있다. 따라서 현재까지 활용되고 있는 'substantial equivalence' 개념은 전체적인 metabolome의 분석을 포함하는 개념으로 확장되어야 할 필요성이 있다. 이런 의미에서 GMO 식품의 안전성 검사에 대사체학 기술을 이용하게 된다면, 좀 더 포괄적인 의미의 대사산물 변화를 wild-type 식물체와 비교함으로써 더 정밀하게 안전성을 검증할 수 있는 방법으로 활용할 수 있을 것이다. 또한 이것은 GMO 식품에만 국한된 것은 아니다. 대사체학 기술은 그 밖에 다양한 식품의 종류와 품질, 등급을 구별하는데도 효과적으로 사용될 수 있다.

한편, 대사체학 기술은 천연물 제제의 품질관리에도 사용될 수 있다. 천연물 제제는 대부분 식물에서 유래하고, 또한 그 성분들의 함량이 일정하지 않은 경향이 있고, 또한 동일한 기원의 식물이라도 지역, 수확시기, 기온변화 등의 외부환경에 의해 그 구성성분들이 변화되어 약리 활성 및 독성 (efficacy and safety)에 많은 영향을 미친다. 따라서 천연물 제제의 품질을 확보하고 재현성 있는 결과를 얻기 위해서 천연물 복합제제의 표준화는 필수적인 요소이다. 따라서 대사체학 연구가 활성화함에 따라 천연물 연구 분야에 접목하여 주로 NMR, GC/MS 및 LC/MS 등의 장비를 이용하여 천연물, 생약 및 관련 제제의 품질관리에 이용하려는 시도와 marker의 확인에 의한 천연물 "dereplication"에 응용하여 신규화합물의 신속한 분리 정제에 응용하려는 연구가 활발히 진행 중에 있다.

환경 및 독성 모니터링

최근에 환경 연구에 대사체학을 적용시킴으로써 환경 스트레스로 인한 대사반응들에 대한 생화학적 지식들이 축적되고 있으며, 환경독성물질들이나 질병들을 검출 하는 기술이 발전하게 되었다. 환경연구자들은 동물들에 대한 독성 영향이나 환경 스트레스 등을 평가하는데 대사체학 기술들을 성공적으로 적용시키고 있으며(4, 35, 36), 더 나아가 야생 동물들의 질병들을 진단할 수 있는 biomarker들을 개발하고 있다(25, 29).

대사체 연구 증장기 발전 방안

국내 연구 주체간 협력

국제적으로 발표되는 대사체학 분야의 논문이 수 천

편에 이르는 것에 비한다면 양적인 측면에서 국내 대사체 연구수준은 아직 낮은 수준이다. 현재까지는 소수의 연구 인력들을 중심으로 이뤄지고 있는 대사체학 연구가 더욱 활성화되고 보급되기 위해서는 우선 이들 연구자들 간의 네트워크가 마련되어야 한다. 현재 대사체 연구회가 조직되어 활동 중에 있지만, 좀 더 체계적인 협력 및 정보교환을 위해서는, 1) 대사체학 관련 인적지원과 연구 인프라의 파악과 연구기자재의 활용 및 학제간 연구 추진, 2) 연구자간 상호 커뮤니케이션 증진, 학술대회를 통한 최신 연구동향의 수집 및 교류의 장 마련, 3) 정부출연 연구기관, 바이오 산업체, 학제간의 협조체제 마련, 4) 대사체학 국가 연구기금 확보를 위한 공동노력, 5) 세계적인 대사체학 연구 그룹과의 공동협력과 연구자원 공유화 추진 등이 필요하다.

국제 연구 주체간 협력

전통적 기술을 이용한 생물학 연구 분야의 경우 비교적 연구 인력이 풍부하나 최신 생명공학분야 중 하나인 대사체학은 국내우수연구진의 인력공급이 부족한 실정이며, 이를 극복하기 위해서는 국제공동연구 및 인적 교류 지원 확대가 필수적이다. 이러한 국제적인인력양상을 위한 예로, 대표적인 대사체학 연구팀 미국 UC-Davis의 Oliver Fiehn 연구팀은 약물대사, 식물소재의 대사체학 연구 및 생물정보학 등에 이르기까지 대사체학의 다양한 연구를 수행하고 있으며, 2006년 이후 일본, 스페인, 한국 등의 장단기연수생들과 국제적인 교류를 맺어 함께 연구를 진행하고 있다. 공동연구 시스템의 확대로 인해 국내 연구진들의 국가별 외국 연수 기회가 많아지게 되면 대사체학 분야의 선두그룹과의 기술 분야에서도 경쟁할 수 있는 기반을 구축할 있게 될 것이다. 또한 국제적 경쟁력을 갖춘 연구수행을 위해서는 국제학술대회 등이 진행되어 많은 국내 연구원들이 참여할 수 있는 기회를 부여해야 한다. 따라서 국내에서 국제대사체학회를 개최하게 되면, 국제적 수준의 연구능력을 단시간에 성장시킬 수 있다는 큰 장점이 있다. 향후 이러한 국제학회 개최는 국내에서도 국제적 흐름에 발맞추어 연구 할 수 있는 최신 동향 파악과 국제 연구 수준까지의 수행단계로 성장할 수 있는 계기가 될 것이다.

산학연관 협력

국내 대사체학 연구를 활성화하기 위해서는 산학연관의 긴밀한 협조체제를 구축하는 것이 급선무이다. 바이오 산업체 및 제약, 식품, 화장품 업계의 연구자 정보 및 장비 보유 현황을 파악하고, 학계와 정보를 공유할 수 있는 network를 구축하는 것이 필요하다. 대사체학 연구는 다양한 고가의 장비가 필요하고, 전문적인 기기 operator들을 필요로 한다. 따라서 산업체와 학계가 연

계된다면, 이러한 장비나 전문가들을 공유함으로써 대사체학 관련 연구비용을 절감하고, 연구 기간도 단축시킬 수 있는 장점이 있다.

연구 개발 투자

대사체학 연구가 활발히 진행되고 있는 외국의 경우, 국가적으로 장기적인 투자가 이루어지고 있으며 이에 따라 연구의 양적인 측면은 물론 질적인 측면에서도 큰 발전을 나타내고 있으나, 국내에서는 대사체학에 대한 관심은 급격히 증가하고 있는 추세에 비해 연구를 진행할 수 있는 연구기반과 기술이 부족하여 연구가 활발히 진행되지 못하고 전문적인 연구기관도 거의 전무한 실정이다. 선진국 수준의 연구기술 수준에 도달하기 위해서는 체계적인 계획을 바탕으로 대사체학연구와 관련된 분야 간의 협조가 이루어져야 하고, 연구기술 개발에 대한 국가적인 지원과 투자가 필요하다. 먼저 국내 연구자 pool을 작성하여 전문가 기획위원회를 구성하고, 대사체학 연구개발을 위한 roadmap 작성이 추진되어 발전방향이 제시되어야 한다. 이를 바탕으로 투자 대상 우선순위를 설정하고, 교육과학기술부, 보건복지가족부, 농림수산식품부 등 부처별 연구개발 예산을 조정하여 적극적인 투자 및 관리가 이루어져야 할 것이다. 무엇보다도 여러 분야에 걸쳐 통합적으로 계획하고 관리할 수 있는 협조체계가 구축되는 것이 중요한데, 위에서 언급한 것과 같이 연구자와 정부 부처 간의 협조와 투자를 바탕으로 task force team이 구성되어야 하고, 외국의 선진기술을 습득하고 발전시키기 위해서 연구정책담당자들을 대상으로 한 세미나도 필요하다.

대사체 분석 전문가 육성

국내 대사체학 분야 전문가는 향후 수요를 고려해 볼 때 절대적으로 부족한 현실이다. 따라서, 이 분야의 전문가들을 양성하는 것이 시급하며, 이를 위해서는 다음과 같은 점들이 필요하다고 여겨진다. 1) 현재 해당 기기분야의 기존 전문가들에게 대사체학관련 정보 및 자료를 제공하여 대사체학 분야로의 활용도를 높이는 방안, 2) 분석기기 및 장비 업체들의 교육프로그램 (장단기 workshop, 연수, symposium) 등을 적극적으로 활용하는 방안, 3) 국가기관에서 전문적인 프로그램을 개설하는 방안, 4) 학계 및 기타 연구기관에서 장단기 workshop 등을 통해 관련 정보 및 기법을 교육하는 방안, 5) 해외에서 개최되는 장단기 workshop 및 학회 등에 대한 정보를 수집하고, 이들을 통해 선진 기법을 취득하는 방안 등이 있다. 또한, 대사체학 연구를 위해 필요한 데이터 수집, 처리, 및 활용 분야 전문가 양성은 통계학, 컴퓨터공학, 생물정보학 분야 전문가들의 도움이 절대적으로 필요함에도 불구하고, 아직 국내에는 관련 분야 전문가들의 대사체학에 대한 인지도가 낮은 것이 현실이다. 따라서 이들과의 공동연구, 공동 symposium

및 기타 연계를 통해 대사체학의 필요성, 연구방법, 활용 방안 등을 인지시키는 것이 중요하다. 또한, 대사체학 연구에 필요한 데이터 처리 알고리즘, 통계기법, 데이터베이스 확립 등에 필요한 체계적인 프로토콜을 확립하고, 선진국들의 관련정보를 수집하며, 궁극적으로 관련 지식과 정보를 교육할 수 있는 시스템 확립이 절실하다.

Metabolome database 구축

현재 대사체 데이터베이스는 외국 몇몇 기관에서 구축 작업이 진행되고 있다. 예를 들면, 캐나다에서 구축중인 human metabolome DB의 경우 현재 약 2,500여종의 대사체에 대한 방대한 정보 (MS, NMR 스펙트럼 등)가 구축되어 있다 (<http://hmdb.ca/index.html>, 연구책임자 : David Wishart, david.wishart@ualberta.ca). 또한, 현재 MS 스펙트럼 DB와 관련해서는 미국 스크립스 연구소에서 구축중인 METLIN DB가 가장 대표적인데 (<http://metlin.scripps.edu>, 연구책임자 : Gary Siuzdak, siuzdak@scripps.edu), 약 15,000여종의 화합물에 대한 MS/MS 데이터 정보가 DB로 구축되어 있다. 따라서 세계 각국이 대사체 DB를 구축하고 있는 상황을 고려할 때, 우리나라는 일단은 기존에 구축된 DB를 최대한 활용하되, 대사체학 연구 분야에 있어서 우리나라의 경쟁력 확보를 위하여 한국에서 중요한 위치를 차지하고 있는 약용 및 식용 식물체에서 유래한 대사체들을 우선적으로 서로 연계하여 정량적 수치로 나타낼 수 있는 새로운 profiling 기술을 발굴해야 한다. 그 외, 한국인에 고유한 질병 (또는 많이 발생하는 질병)이나 자생 식물, 미생물, 동물, 전통 식품 등에 대한 대사체 데이터베이스를 구축하는 것도 필요하다. 이러한 데이터베이스가 구축된다면, 선진국의 타 연구진과는 차별화 된 기술적 우위에 설 수 있게 될 것이다.

국내 대사체 연구 SWOT분석 및 전망

다음의 Table 1은 국내 대사체학 분야에 대한 SWOT 분석을 수행한 결과이다. 세계적 수준의 국내 생명공학기술 (BT), 정보통신기술 (IT), 분석기술 등은 국내 대사체학 연구가 발전할 수 있는 토대를 마련해주고 있다. 그러나 대사체학 연구를 진행하기 위한 인력과 고가 정밀 장비의 부족이 약점으로 분석되고 있으며, 반면에 다양한 기기분석에 관련된 기반기술이 발달되어 있으며 생명공학 기술이 발달되어 있다는 점이 강점으로 나타났다. 또한 연구 재원의 확보가 중요한 반면, 관련 연구자들의 이해는 아직 미흡한 수준으로 분석되었다.

대사체학 분야의 세계적인 연구 수준을 파악하기 위하여 국제심포지움 발표내용, 논문발표 실적 및 내용 등을 종합적으로 검토한 결과, Fig. 2에서 나타낸 바와 같이 현재 국가별 대사체학 기술 수준은 유럽이 50, 미국이 40,

일본이 30, 한국이 10 정도로 유추된다. 대사체학 기술이 아직은 각 분야에서 기초적인 단계에 있다고 판단하여, 현재 최고의 기술 수준을 가진 유럽의 기술수준 수치를 50으로 평가하였다. 이 논문을 통해 제시된 국가 대사체 연구 활성화 방안을 근거로 하여, 국내 대사체 연구에 대한 투자와 지원이 활발히 이뤄지면, 우리나라도 5년 후에는 현재의 유럽 수준으로 발전할 것으로 예상된다. 또한 대사체 연구가 지속적으로 활성화된다면, 10년 후에는 유럽, 미국, 일본의 수준과 대등해질 것으로 사료된다. 유럽, 미국, 일본에서는 앞으로 인류의 식량자원, 건강과 질병에 직접적으로 연관되어 있는 분야에 대사체학 연구를 집중하여 발전시키고 있으므로 국내에서도 한국 고유의 metabolome 확보를 위하여 연구력을 집중 한다면 국가 차원의 생명공학 기술 발전이 가속화되어 국가경쟁력 향상에 기여 할 것으로 사료된다.

Table 1. SWOT analysis of domestic metabolomics research

구 분	요 인
강점 (Strength)	<ul style="list-style-type: none"> • 다양한 기기분석 발달 • 세계적인 기기 보유율 (범용) • 생명공학 분야 발달
약점 (Weakness)	<ul style="list-style-type: none"> • 고해상도, 고가 장비 부족 • 잘 훈련된 전문 operator 부족
기회 (Opportunity)	<ul style="list-style-type: none"> • 생명공학, 생화학분야 연구 활성화 • IT 분야 강세: Web-based diagnostics 등 협력 가능성 큼
위협 (Threat)	<ul style="list-style-type: none"> • Fund 집행자의 지식 부족 • 관련 연구자들의 conservatism

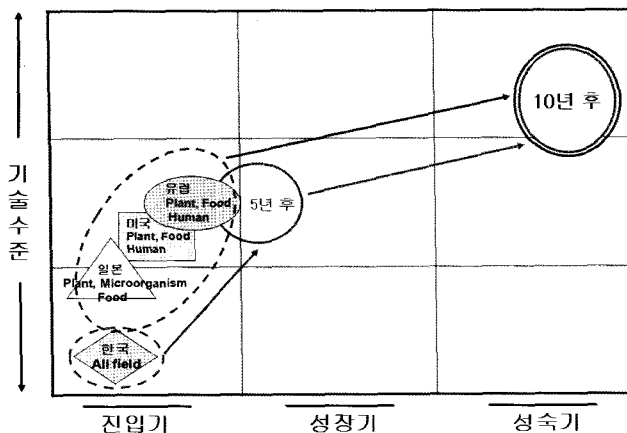


Fig. 2. Prospective domestic and international levels of metabolomics research.

요 약

대사체학은 동·식물, 미생물뿐만 아니라 식품, 농업, 의약품에 이르기까지 다양한 분야에서 적용될 수 있으며, 최근 미래를 선도할 학문으로서 주목 받고 있는 분야이

다. 하지만 우리나라의 대사체학 연구는 아직 기초적 단계이며, 대사체학에 대한 인식도 부족한 상황이다. 따라서 본 논문에서는 대사체 연구 방법에 대해서 간단히 소개하였고, 국내·외 대사체학 연구현황, 대사체 연구의 필요성과 활용방안, 대사체 연구 수행 활성화를 위한 전략들을 소개하였다. 대사체학은 활용 범위가 매우 넓은 것이 특징인데, 예를 들어 functional genomics, 생물의 계통 분류, 생물의 대사경로 규명, 생물을 이용한 유용물질 생산, 신약 및 신소재 개발, biomarker의 개발, 식품 및 천연물 제제의 품질관리, 그리고 환경 및 독성 모니터링 등에 활용될 수 있다. 그러나 국내 대사체학 연구는 초기단계에 머물러 있는 실정이므로 국내 대사체 연구의 발전을 위해서는 연구 주체간의 협력, 해외 선진 기술 습득, 연구 개발 투자, 대사체 분석 전문가 육성, metabolome database 구축 등이 필요하다. 대사체학 연구에 대한 이러한 지원이 이뤄진다면, 대사체학 분야에 있어서 국내수준과 세계수준의 격차는 줄어들 것이다. 또한 결과적으로 대사체학 연구의 발전은 한국 생명공학 분야 (BT)의 발전에도 크게 이바지 할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 식품의약품안전청에서 시행한 용역연구개발사업 (07152안전성635)의 지원을 받아 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

접수 : 2008년 6월 30일, 게재승인 : 2008년 12월 2일

REFERENCES

1. Chung, B. C. (2006), Metabolomics technologies for the study of disease. *Molecular and cellular biology news* **18**, 17-27.
2. Bales, J. R., D. P. Higham, I. Howe, J. K. Nicholson, and P. J. Sadler (1984), Use of high resolution proton nuclear magnetic resonance spectroscopy for rapid multi-component analysis of urine. *Clin. Chem.* **30**, 426-432.
3. Beckonert, O., H. C. Keun, T. M. D. Ebbels, J. Bundy, E. Holmes, J. C. Lindon, and J. K. Nicholson (2007), Metabolic profiling, metabolomic and metabonomic procedures for NMR spectroscopy of urine, plasma, serum and tissue extracts. *Nat. Protoc.* **2**, 2692-2703.
4. Bundy, J. G., D. J. Spurgeon, C. Svendsen, P. K. Hankard, J. M. Weeks, D. Osborn, J. C. Lindon, and J. K. Nicholson (2004), *Ecotoxicology* **13**, 797-806.
5. Cheng, L. L., M. A. Burns, J. L. Taylor, W. He, E. F. Halpern, W. S. McDougal, and C. L. Wu (2005), Metabolic characterization of human prostate cancer

- with tissue magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Res.* **65**, 3030-3034.
6. Cunnick, W. R., J. B. Cromie, R. Cortell, B. Wright, E. Beach, F. Seltzer, and S. Miller (1972), Value of biochemical profiling in a periodic health examination program: analysis of 1,000 cases. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **18**, 5-22.
 7. Devaux, P. G., M. G. Horning, and E. C. Horning (1971), Benzyl-oxime derivative of steroids; a new metabolic profile procedure for human urinary steroids. *Anal. Lett.* **4**, 151.
 8. Duran, A. L., J. Yang, L. Wang, and L. W. Sumner (2003), Metabolomics spectral formatting, alignment and conversion tools (MSFACTs). *Bioinformatics* **19**, 2283-2293.
 9. Ebbels, T. M. D., E. Holmes, J. C. Lindon, and J. K. Nicholson (2004), Evaluation of metabolic variation in normal rat strains from a statistical analysis of ¹H NMR spectra of urine. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **36**, 823-833.
 10. Fiehn, O. (2003), Metabolic networks of *Cucurbita maxima* phloem. *Phytochemistry* **62**, 875-886.
 11. Fiehn, O., J. Kopka, P. Dormann, T. Altmann, R. N. Trethewey, and L. Willmitzer (2000), Metabolite profiling for plant functional genomics. *Nat. Biotechnol.* **18**, 1157-1161.
 12. Griffin, J. L. and R. A. Kauppinen (2007), Tumour metabolomics in animal models of human cancer. *J. Proteome Res.* **6**, 498-505.
 13. Horning, E. C. and M. G. Horning (1971a), Human metabolic profiles obtained by GC and GC/MS. *J. Chromatogr. Sci.* **9**, 129-140.
 14. Horning, E. C. and M. G. Horning (1971b), Metabolic profiles: gas-phase methods for analysis of metabolites. *Clin. Chem.* **17**, 802-809.
 15. Huhman D. V. and L. W. Sumner (2002), Metabolic profiling of saponins in *Medicago sativa* and *Medicago truncatula* using HPLC coupled to an electrospray ion-trap mass spectrometer. *Phytochemistry* **59**, 347-360.
 16. Jason, P. et al. 2007. 10. Emerging technologies 2007. Technology review. March/April, <http://www.technologyreview.com/Infotech/18333/>.
 17. Johansen H. N., V. Glitso, and K. E. B. Knudsen (1996), Influence of extraction solvent and temperature on the quantitative determination of oligosaccharides from plant materials by high-performance liquid chromatography. *J. Agric. Food Chem.* **44**, 1470-1474.
 18. Jordan K. W. and L. L. Cheng (2007), NMR-based metabolomics approach to target biomarkers for human prostate cancer. *Expert Rev. Proteomics* **4**, 389-400.
 19. Lange B. M., R. E. B. Ketchum, and R. B. Croteau (2001), Isoprenoid biosynthesis. Metabolite profiling of peppermint oil gland secretory cells and application to herbicide target analysis. *Plant Physiol.* **127**, 305-314.
 20. Le Gall, G., M. S. DuPont, F. A. Mellon, A. L. Davis, G. J. Collins, M. E. Verhoeven, and I. J. Colquhoun (2003), Characterization and content of flavonoid glycosides in genetically modified tomato (*Lycopersicon esculentum*) Fruits. *J. Agric. Food Chem.* **51**, 2438-2446.
 21. Marshall, A. G. (2000), Milestones in fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry technique development. *Int J Mass Spectrom.* **200**, 331-356.
 22. Mroczek, W. J. (1972), Biochemical profiling and the natural history of hypertensive diseases. *Circulation.* **45**, 1332-1333.
 23. Nicholson, J. K., M. O'Flynn, P. J. Sadler, A. Macleod, S. M. Juul, and P. H. Sonksen (1984), Proton NMR studies of serum, plasma and urine from fasting normal, and diabetic subjects. *Biochemical J.* **217**, 265-275.
 24. Robert L. L., A. D. Jones, and Y. Shachar-Hill (2007), Nuclear magnetic resonance: an important tool in metabolomics research. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **8**, 167-174.
 25. Rosenblum, E. S., M. R. Viant, B. M. Braid, J. D. Moore, C. S. Friedman, and R. S. Tjeerdema (2005), *Metabolomics* **1**, 199-209.
 26. Sauter, H., M. Lauer, and H. Fritsch (1991), Metabolic profiling of plants a new diagnostic technique, pp288-99. In D. R., Baker, J. G. Fenyes, and W. K. Moberg (eds.), *American Chemical Society Symposium Series*, No. **443**. American Chemical Society, Washington DC.
 27. Scheible, W. R., A. Gonzalez-Fontes, R. Morcuende, M. Lauerer, M. Geiger, J. Glaab, A. Goon, E. D. Schuize, and M. Stitt (1997), Tobacco mutants with a decreased number of functional nia genes compensate by modifying the diurnal regulation of transcription, post-translation modification and turnover of nitrate reductase. *Planta* **203**, 304-319.
 28. Scheible W. R., A. Krapp, and M. Stitt (2000), Reciprocal diurnal changes of phosphoenolpyruvate carboxylase expression and cytosolic pyruvate kinase, citrate synthase and NADP-isocitrate dehydrogenase expression regulate organic acid metabolism during nitrate assimilation in tobacco leaves. *Plant Cell Environ.* **23**, 1155-1167.
 29. Stentiford, G. D., M. R. Viant, D. G. Ward, P. J. Johnson, A. Martin, W. Wenbin, H. J. Cooper, B. P. Lyons, and S. W. Feist (2005), *OMICS* **9**, 281-299.
 30. Stitt, M. (1999), Nitrate regulation of metabolism and growth. *Curr Opin Plant Biol.* **2**, 178-186.
 31. Stitt, M. and U. Sonnewald (1995), Regulation of metabolism in transgenic plants. *Annu. Rev. Plant*

- Physiol.* **46**, 341-368.
32. Sumner, L. W., P. Mendes, and R. A. Dixon (2003), Plant metabolomics: large-scale phytochemistry in the functional genomics era. *Phytochemistry* **62**, 817-836.
 33. Taylor J., R. D. King, T. Altmann, and O. Fiehn (2002), Application of metabolomics to plant genotype discrimination using statistics and machine learning. *Bioinformatics* **18**, 241-248.
 34. Tolstikov V. V., A. Lommen, K. Nakanishi, N. Tanaka, and O. Fiehn (2003), Monolithic silica-based capillary reversed-phase liquid chromatography/electrospray mass spectrometry for plant metabolomics. *Anal Chem.* **75**, 6737-6740.
 35. Viant, M. R., C. A. Pincetich, and R. S. Tjeerdema (2006), *Aquat. Toxicol.* **77**, 359-371.
 36. Viant, M. R., E. S. Rosenblum, and R. S. Tjeerdema (2003), *Environ. Sci. Technol.* **37**, 4982-4989.
 37. Yang C., A. D. Richardson, J. W. Smith, and A. Osterman (2007), Comparative metabolomics of breast cancer. *Pac. Symp. Biocomput.* **12**, 181-192.
 38. <http://www-en.mpimp-golm.mpg.de>, assessed March 12. 2008.
 39. <http://biology.leidenuniv.nl>, assessed March 10. 2008.
 40. <http://www.metabolomics.bbsrc.ac.uk/>, assessed March 13. 2008.
 41. http://www1.imperial.ac.uk/medicine/about/divisions/sora/biomol_med/, assessed March 15. 2008.
 42. <http://www.chemistry.manchester.ac.uk/>, assessed March 12. 2008.
 43. <http://www.noble.org/PlantBio/MS/index.html>, assessed March 10. 2008.
 44. <http://fiehnlab.ucdavis.edu/>, assessed March 14. 2008.
 45. <http://www.iab.keio.ac.jp/en/>, assessed March 12. 2008.