

# 식품분야에서 Systems Biology 기술의 응용

## Systems Biology in Food Science

김현진 | 바이오제론연구단

Hyun-Jin Kim | Biogeron Food Technology Research Group

### Systems Biology

인간을 포함한 모든 살아있는 생물은 그들이 처해 있는 환경뿐만 아니라 그들이 섭취하는 diet에 의해 직접적인 영향을 받기 때문에 어떤 diet를 어떻게 섭취하느냐는 건강한 삶의 질에 있어서 상당히 중요한 부분을 차지하고 있다. 이를 위해서는 diet가 어떤 역할을 하는지에 대한 구체적인 이해가 반드시 필요하다. 이런 요구들 때문에 대부분의 식품이나 식습관 등을 포함하는 diet의 건강 기능성관련 연구가 *in vitro* 또는 *in vivo* 모델을 이용하여 수십 년 동안 꾸준히 연구되었고 이런 연구들을 통해 수많은 건강 기능성 식품들이 쏟아지고 있으며 이들 식품의 정보가 확대 해석되어 소비자들을 현혹하고 있는 실정이다. 건전한 건강 기능성 식품의 형성을 유도하고 소비자들에게 정확한 정보를 제공하기 위해서는 식품의 건강 기능성에 대한 객관적이고 과학적인 정보가 가장 먼저 충족되어야 한다. 이를 위해서는 다양한 물질들을 함유하고 있는

식품의 섭취에서부터 배설될 때까지의 과정을 모니터링하면서 어떤 과정에서 어떻게 작용하는지 밝히는 연구가 진행되어야 한다.

식품에 들어있는 다양한 물질들은 소화, 흡수되면서 food metabolome이라는 다양한 metabolites로 흡수 전달되고 이들 일부가 다양하고 복잡한 생체 경로들을 통해 형성된 endogenous metabolome이 metabolic function에 영향을 주는 일련의 과정 (Fig. 1)을 거치지만 생체 내에서 이들 물질들의 소화, 흡수, 이용 및 배출에 이르는 많은 경로는 아직도 이해되지 않은 상태로 존재하고 있다. 이런 문제점들을 극복하기 위해 새롭게 도입된 것이 systems biology이다. 지금까지 단편적으로 이루어졌던 연구들을 하나의 시스템으로 묶음으로써 식품을 섭취했을 때 장내 균총의 역할, 흡수된 성분들에 의해 에너지 대사뿐만 아니라 신호전달 물질로써의 역할 및 이를 통해 유도된 단백질들, 대사물질들의 변화를 관찰하고 축적된 자료들과 표현형들과의 상관관계를 분석함으로써 식품, 특히 건강 기능성

과 관련된 식품(또는 소재)의 생체 내 역할을 좀 더 명확히 밝혀줄 수 있을 것이다. 따라서 본고에서는 식품분야에서 systems biology의 역할에 대해 알아보려고 한다.

## Nutritional Systems Biology의 원리

1952년도에 신경 생리학연구를 위해 개발된 시뮬레이션에 의해 처음 소개된 systems biology의 개념은 1966년도 Mihajlo Mesarovic의 ‘Systems Theory and Biology’에 의해 공식적인 연구 분야로 도입되었으며 2000년도 초에 ‘systems biology’라는 용어로 처음 사용된 후 전반적인 생물학적 시스템을 이해하는데 있어서 가장 중요한 학문 중 하

나로 자리 잡고 있다. Systems biology는 생물학 분야의 각 세부 연구 분야를 독립적으로 보는 것이 아니라 생물이 어떻게 작용하는지를 하나의 테두리 안에서 보려고 하는 학문으로써 생물학적 시스템들의 구성성분들 사이의 상호작용과 어떻게 이들 상호작용들이 생물학적 시스템의 기능과 행동에 영향을 주는지에 대해 연구하는 것이 주를 이룬다. 이를 연구하기 위해 genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics 연구에 사용되는 high-throughput techniques 뿐만 아니라 이들 기술로 나오는 엄청난 양의 정보들을 통합 관리하는 기술이 요구된다. 특히 high-throughput techniques를 통해 얻은 정보들을 통해 세포 내/외 네트워크의 수학적 모델을 통해 재구성하고 구축된 수학적 모델을 통해 얻은 다양한 정보들을 모아 컴퓨터 데이터 베이스를 구축하는 일련의 일들을 진행하게 된다.

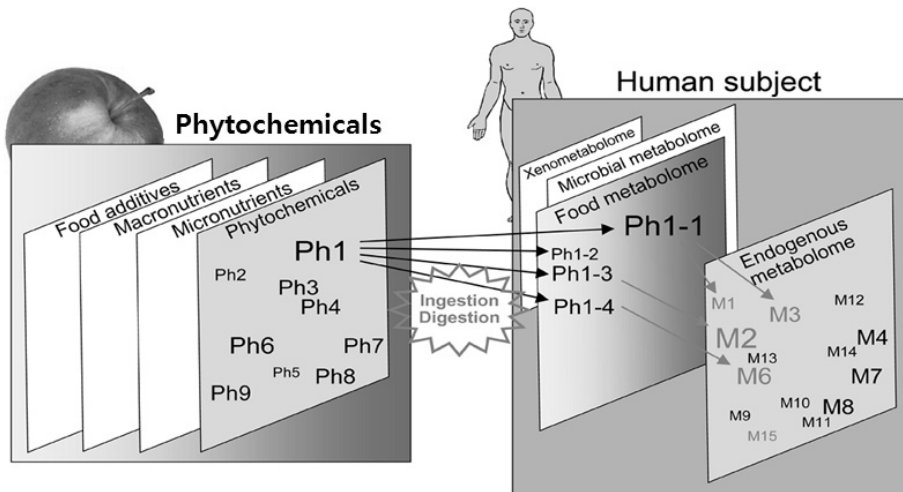
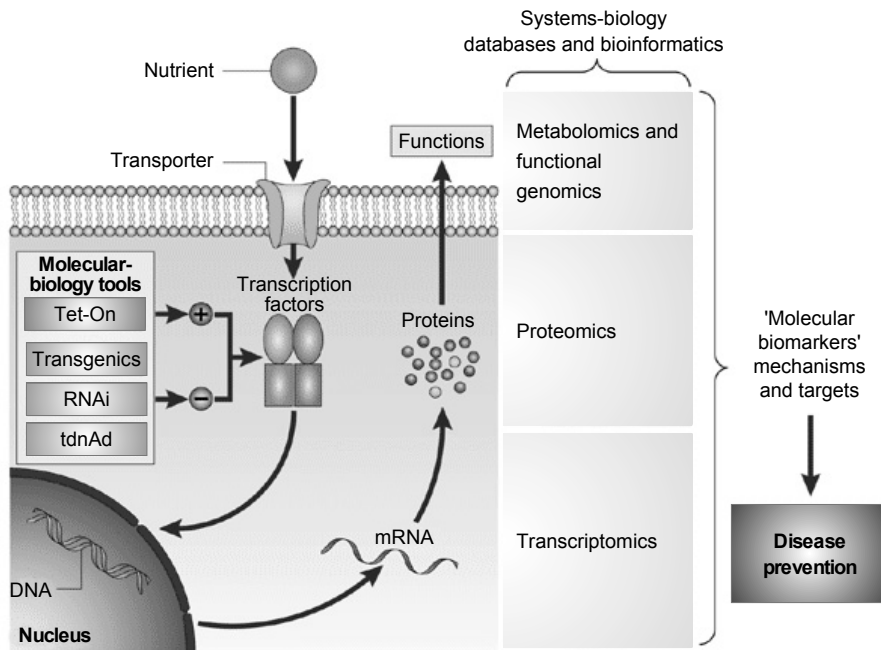


Fig. 1. Phytochemical metabolites as part of the food metabolome. Some of these phytochemical metabolites modulate cell metabolism, resulting in changes in the endogenous metabolome profile. All connections linking the various phytochemicals in food to metabolic changes in the body influence health and disease risk. (Manach *et al.*, *Mol Nutr Food Res*, **53**, 1303–1315, 2009)

생물학적 연구가 의약분야에서 주로 진행되었듯이 systems biology 연구도 지난 수십 년간 주로 의약분야에서 진행되어 오다가 최근에 인간의 질병과 영양성분들 간의 연관성을 유전자, 단백질, 대사물질들, 신호전달 등의 생물학적 측면에서 접근하면서 systems biology 분야가 식품분야로 확대 적용되기 시작하였고 nutritional systems biology라고 불리는 새로운 분야가 생겨나게 되었다. Nutritional systems biology는 용어 그대로 nutrigenomics, nutripoteomics, nutrimetabolomics, metagenomics, bioinformatics 등의 기술을 활용하여 영양성분의

생물학적인 생체 내 영향을 연구함으로써 섭취된 영양성분이 생체 내에서 어떤 기능을 하는지 확인 또는 예측하는 연구 분야이다. 그러나 영양 성분의 영향을 확인하기 위한 연구에 사람 조직을 이용하기가 거의 불가능하기 때문에 Fig. 2에서 보는 바와 같이 유전자 조작, knockout 동물모델이나 *in vitro* molecular-biology tools를 사용하게 되고 이를 통해 dietary target 유전자들을 발견하고 dietary sensing에 관여하는 메카니즘을 연구하게 된다.

Nutritional systems biology 연구는 크게 임상실험과 대사경로 모델을 통해 특정 기능성을 보이는



Nature Reviews | Genetics

Fig. 2. The ‘smart’ combination of molecular nutrition and systems biology. Molecular–biology tools, such as transgenic animal or cell models, RNA interference (RNAi), transdominant negative adenoviral constructs (tdnAd) and inducible gene–expression systems (for example, using tetracyclineinducible expression systems such as Tet–On), will be used to modulate the expression levels and functionality of nutrient–sensor systems. (Müller M *et al.*, Nature Rev Gen, 4, 315–322, 2003)

분자마커를 발굴한 후 발굴된 마커를 검증하는 *in vivo* 실험을 거치는 bottom-up systems biology 연구가 있고 omics 기술을 이용하여 *in vivo* 실험을 통해 활성을 갖는 특정 식품성분과 관련된 바이오마

커를 발굴한 후 다시 동물모델을 통해 검증하는 top-down systems biology가 존재하지만 두 방법의 차이가 거의 없어지고 있다(Fig. 3).

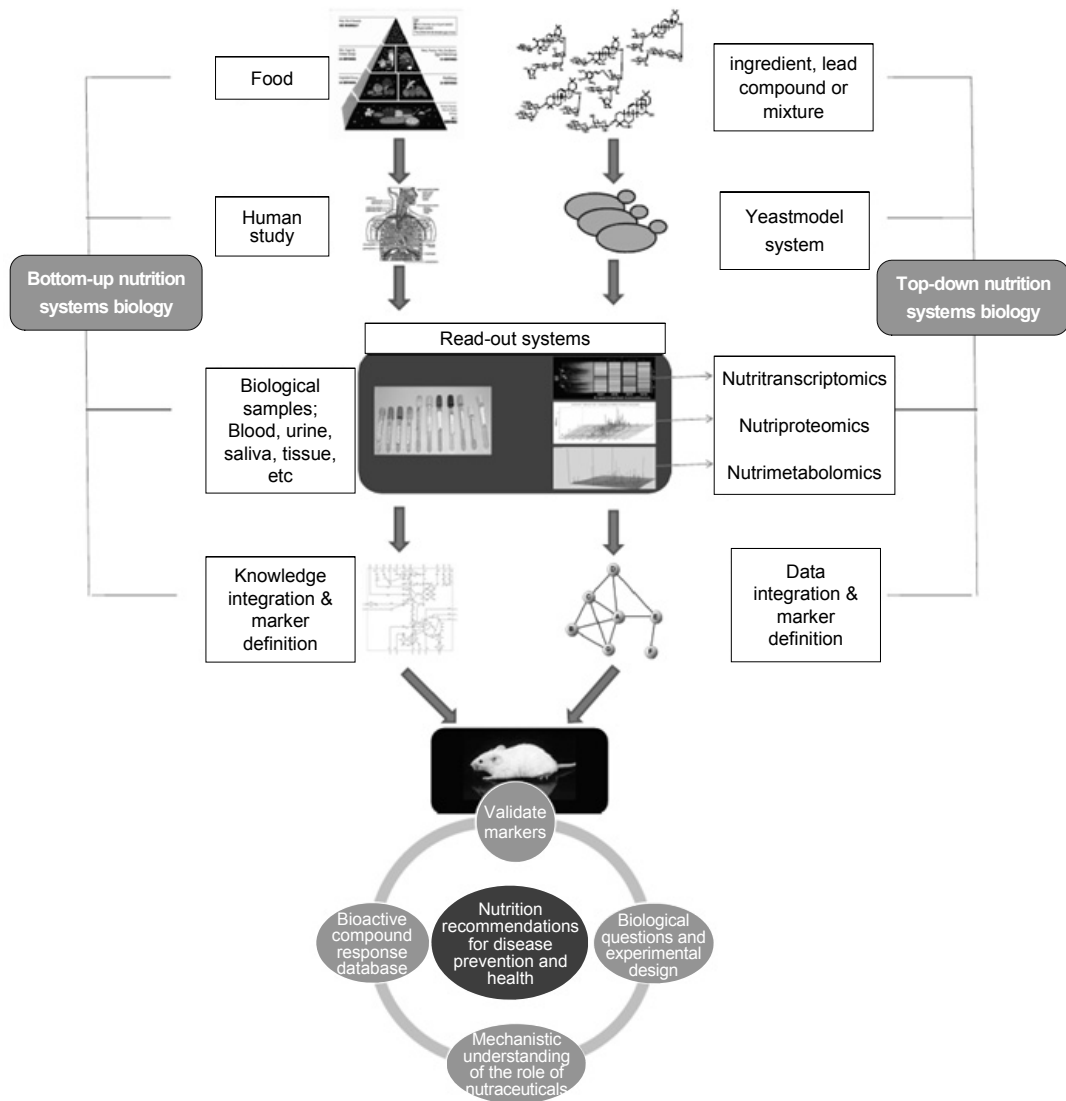


Fig. 3. Application of systems biology for the development of functional foods that target specific body functions through either individual ingredients or mixtures. (Panagiotou G *et al.*, *Annu Rev Nutr*, **29**, 329–339, 2009)

## Nutritional Systems Biology의 식품분야에서 활용방안

### Nutritional Systems Biology 연구에 사용되는 기술

Systems biology가 현대 생물학의 용어로 사용된 지 10여 년이 지난 지금 생물학적 시스템 전체를 이해하기 위하여 다양한 기술들이 접목되고 개발되었다. 다양한 기술들 중 1990년도에서 2000년도 접어들면서 폭넓게 사용되고 있는 생물학 연구에 사용되고 있는 omics 기술(genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics)은 systems biology 연구에 있어서 가장 중요한 기술들 중 하나로 사용되고 있다. 특히, 이들 omics 기술이 식품 부분에 적용되면서 ‘nutri-’라는 용어가 각각의 omics 기술 앞에 붙으면서 nutrigenomics, nutritranscriptomics, nutriproteomics, nutrimetabolomics라는 용어로 사용되고 있다. 이들 omics 연구에 사용되는 기술은 large-scale high-throughput technologies로써 식품이 DNA, cDNA와 gene expression(RNA)에 미치는 영향을 연구하는 nutrigenomics와 transcriptomics의 경우 microarray와 SNP(single nucleotide polymorphism) analysis를 통해 주로 이루어진다. 지금까지 770만 개 정도의 SNP가 분석되었고 1,000 개 가까운 유전자들이 인간의 질병들과 관계가 있다고 밝혀졌으며 이들의 97% 정도가 single dysfunction gene인 monogenic 질병들이라고 보고되고 있지만 식품성분들과 genome의 상관관계는 거의 밝혀지지 않은 상태이다. 유전자의 영향을 받은 식품 성분의 molecular targets을 동정하기 위하여 세포 내의 단백질-단백질 상호작용 분석하는 nutri-

proteomics는 주로 2-D-gel 방법을 통해 식품에 의해 영향을 받은 단백질을 찾아내고 LC/MS를 통해 찾아낸 단백질들의 구조를 밝히고 동정한 다음 이들 단백질들의 기능을 밝히는 연구를 하게 된다. 식품성분에 의한 영향은 유전자와 단백질 생체 대사 과정에 영향을 준다. 이런 대사과정의 영향을 받고 많은 대사 물질들이 변하게 되는데 이들을 분석하는 연구가 nutrimetabolomics이다. 대사과정의 최종산물을 분석하는 nutrimetabolomics는 NMR 또는 LC/MS, GC/MS 분석 기술을 이용하여 세포, 조직뿐만 아니라 뇨, 혈액, 침 등의 biofluid 등에서 분자량 1,000 미만의 저분자들을 분석하고 분석된 data를 다변량통계 분석법을 이용하여 식품성분에 의해 어떤 물질들이 변화가 일어났고 이들 변화가 표현형과 어떤 연관성 있는지를 확인하게 된다. Omics 기술을 통해 도출된 수많은 연구결과들을 하나로 통합해서 질병과의 상관관계를 연구하는 bioinformatics 분야는 세포, 조직 등의 생물학적 분야에 정략적 모델 시스템을 구축함으로써 식품의 생체 내 영향을 예측할 수 있다. 그러나 nutritional systems biology 연구를 위해 많은 기술들이 도입되었고 이들 기술을 통해 식품과 생체 간의 network에 대한 수많은 정보들을 밝혀냄에도 불구하고 systems biology가 정의하는 생물학적 시스템 전체를 이해하는데 있어서 발굴된 정보들을 제대로 활용하지 못하고 있는 실정이다.

### 장내 미생물 연구에 있어서 Nutritional Systems Biology의 응용

위장관은 섭취한 식품을 영양성분과 대사물질로 분해시켜 흡수함으로써 우리 몸이 이들 물질을 이용

할 수 있도록 도와주는 기관이다. 다양한 장내 미생물들이 식품의 분해에 주로 관여하고 장의 mucosal tissue와 장내 세포들은 gut hormones나 염증관련 chemokines 또는 cytokines와 같은 신호전달물질들을 분비하여 간, 근육, 지방조직, 면역시스템 등에 전달함으로써 homeostasis를 조절하는 역할을 한다. 따라서 식품과 처음으로 접하게 되는 장은 식품의 분해 및 흡수에 관여하는 영양 대사, 장 조직과 세포들에 의한 면역 시스템 및 장내미생물의 homeostasis를 조절하는 몸의 gatekeeper로서의 역할을 하게 되고 장이 homeostasis를 조절하는 기능을 상실하게 되면 비만, 당뇨, 대사성증후군을 비롯한 다양한 질병을 초래하게 된다(Fig. 4). 그러나

장내 미생물에 대한 정보가 거의 구축되어있지 않은 실정이다. 최근에 next generation sequencing과 microarray 분석 등 16S rRNA를 이용한 high-throughput 방법들이 도입되면서 장내 미생물들의 diversity와 activity에 연구가 진행되고 있으며 지금까지 30,000 이상의 독특한 유전자들을 sequencing 되었지만 아직까지도 장내 미생물의 대부분에 대한 정보는 알려져 있지 않다. 따라서 이들 방법을 통해 장내 미생물에 대한 정보를 꾸준히 축적하고 축적된 data를 분석 구동할 수 있는 수학적 모델을 구축함으로써 식품과 장내 미생물과 몸의 homeostasis 사이의 관계를 밝힐 수 있을 것으로 사료된다.

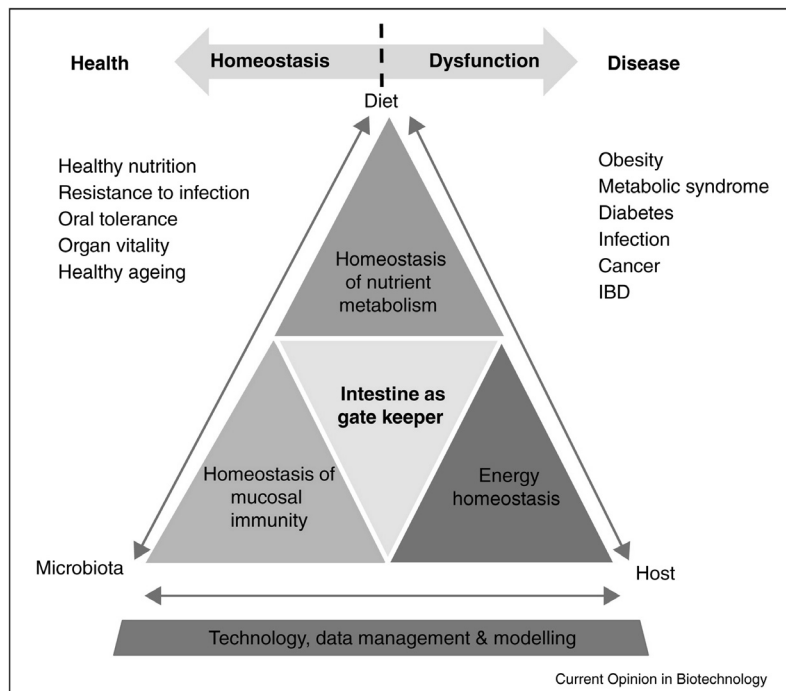


Fig. 4. Schematic representation of the role of the intestine as gatekeeper of homeostasis and in preventing dysfunction(disease), (dos Santos *et al.*, *Curr Opin Biotechnol*, **21**, 539–550, 2010)

## Nutritional Systems Biology 연구를 위한 Model System 구축

다양한 nutri-omics 연구를 통해 얻어진 방대한 양의 data와 기존의 영양 연구를 통해 얻어진 표현형의 생리적 특성의 상관관계를 이해하는데 많은 어려움이 있다. 이를 극복하기 위하여 최근에 분자상호작용, 신호전달 경로, 대사경로, 세포증식, 해부학적 구조, 생리작용 등을 포함하는 computational modeling을 통해 다양한 omics datasets 사이의 정량적인 기계론적 상관성 연구가 nutritional systems biology 연구에 접목되었다. 그러나 주로 방사선동위원소를 이용하는 computational modeling은 주로 몸에 다량 존재하는 식품성분의 소화, 흡수, 확산, 배출 등을 연구하기에는 적합하지만 그 외의 식품성분의 기능을 관찰하는데 많은 문제점들이 노출되어 있다. 특히 식품의 경우 수분에서 수일, 수주일이며 효과를 관찰할 수 있는 pharmacological compounds와는 달리 오랜 기간 동안 nutritional perturbation을 유지해야 하는데 그 유지가 쉽지 않을 뿐만 아니라 수백 가지의 성분을 갖고 있는 식품에서 실제로 어떤 물질이 어떤 기능을 갖고 있는지 확인하기가 쉽지 않다. 또한 만약 특정 식품성분을 확인하였다고 하더라도 특정 장기나 세포 내의 함량을 측정하기가 쉽지 않다. 따라서 nutritional systems biology를 효과적 접근을 위해 computational modeling과 함께 최근에 mathematic modeling이 도입되었다.

세포수준에서 식품이 에너지로 어떻게 변환되고 세포를 어떻게 구성하는지에 대한 생화학적인 단계(신호, 대사 경로 등)의 model을 구성함으로써 식품에 대한 세포가 반응하는지를 관찰할 수 있다.

그리고 대사의 흐름을 분석하는 model을 구축함으로써 단일세포 내 또는 세포들과 장기들(whole body 수준까지) 사이에서의 특정 성분의 흐름을 정량적으로 계산이 가능하다. 또한 몸무게와 식이조절, macronutrients(단백질, 지방, 탄수화물)의 복잡한 상관관계를 mathematic model로 구성할 수도 있으며 lipoprotein의 computational model을 통해 지방과 관계된 대사성질병들과의 관계로 관찰할 수 있다. 이외에도 gut-associated model, neuro-hormonal model, immune response model, reaction kinetics model 등이 있다(Fig. 5A).

이들 models를 만들기 위해서는 Fig. 5B에서 보이는 바와 같은 과정을 거치게 되는데 일반적으로 nutritional systems biology를 통해 얻어진 data를 통해 1차 model을 만들고 만들어진 model를 이용해서 network diagram을 디자인하고 그래프로 나타낸다. 그 다음 model을 확인, 검증한 후 remodel하게 된다.

## 기대효과

기존의 단편적인 식품의 생체 내 이용연구 등에서 벗어나 식품을 섭취 시 어떻게 소화, 흡수, 이용, 배출되고 이 과정에서 어떤 식품 성분들이 어떻게 작용함으로써 섭취된 식품이 우리 몸에 영향을 주는지에 대한 깊은 연구가 필요하여 기존 생물학분야에서 사용되어 오던 systems biology를 nutritional systems biology라는 용어로 최근에 식품연구에 도입되었지만 제약이나 의학분야에서 사용되는 systems biology와는 달리 많은 문제점에 부딪히고 있다. 다양한 ‘nutri-omics’라는 기술로 nutri-

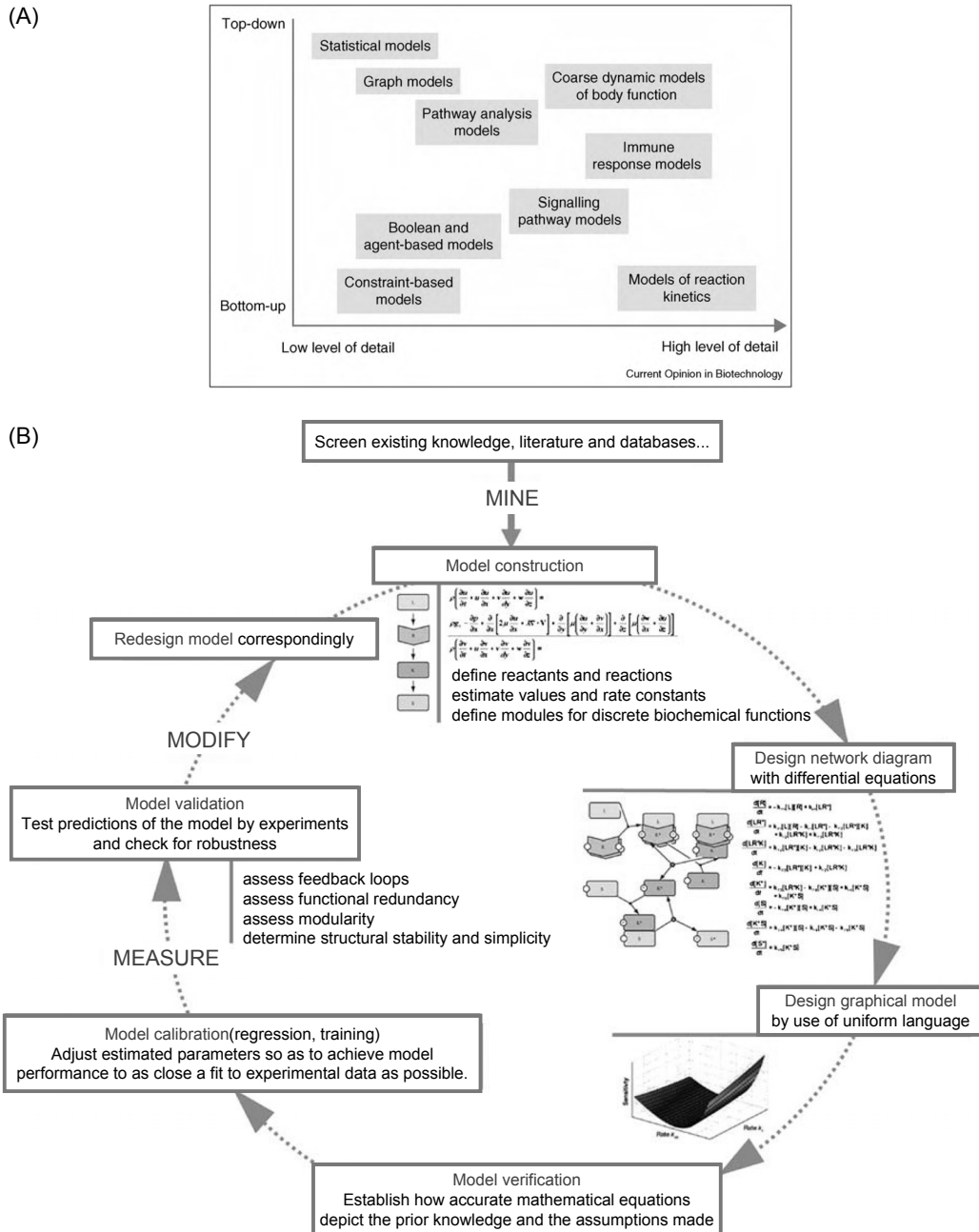


Fig. 5. The cycle of mining, modeling, measuring and remodeling in a systems biology approach (A) and simplified schematic representation of the various modeling approaches (B). These approaches run for different levels of biological organization and time scales. (Ommen *et al.*, *Genes Nutr*, **3**, 107–113, 2008; dos Santos *et al.*, *Curr Opin Biotechnol*, **21**, 539–550, 2010)



tional systems biology가 연구되고 있지만 주로 식품 구성 성분 중 주요 물질들 위주로 연구가 진행되었고 whole food 개념에서 접근은 많이 시도되고 있지 않다. 많은 식품 전공 과학자들이 식품의 single compound 물질들 위주로 연구들을 진행하고 있지만 다른 한편에서는 “이것이 과연 nutritional systems biology 연구인가?”라는 비난에서 벗어나기 쉽지 않다. 물론 다른 systems biology 연구 분야와는 달리 time scale이 길고(몇 개월에서 몇 년) 효능을 보이는 물질의 농도가 낮아서 효과가 미비하고 세포와 장기들, biofluid(혈액, 뇨, 침 등)에서 효능을 갖는 식품성분을 추적하기가 쉽지 않지만 식품의 건강 기능성 검증 측면과 식품이 앞으로 나아갈 개인 맞춤형 식품 연구 측면에서 보면 진정한 nutritional systems biology 연구란 single compound 개념이 아닌 whole food 개념으로 접근이 시도되어야 할 것으로 사료되며 이를 위해서는 동물 또는 임상 실험을 통한 nutri-omics 기술의 연구 확대와 도출된 연구 결과들과 표현형과의 상관성을 효과적으로 밝힐 수 있는 bioinformatics 및 적절한 modeling 개발에 많은 연구 투자가 필요하다. Nutritional systems biology 연구가 성공적으로 진행된다면 건강 기능성 식품의 효과를 소비자들에게 보다 정확하게 전달할 수 있을 뿐만 아니라 이를 근거로 개인 맞춤형 기능성 개발이 순조롭게 진행될 수 있을 것으로 사료된다.

● 참고문헌 ●

1. Chuang HY, Hofree M, Ideker T, A decade of systems biology, *Annu Rev Cell Dev Biol*, **26**, 721-744, 2010

2. de Graaf AA, Freidig AP, de Roos B, Jamshidi N, Heinemann M, Rullmann JAC, Hall KD, Adiels M, van Ommen B Nutritional systems biology modeling: from molecular mechanisms to physiology, *PLoS Comput Biol*, **5**, 1-12, 2009

3. dos Santos VM, Müller M, de Vos WM Systems biology of the gut: the interplay of food, microbiota, and host at the mucosal interface, *Curr Opin Biotechnol*, **21**, 539-550, 2010

4. Manach C, Hubert J, Llorach R, Scalbert A The complex links between dietary phytochemicals and human health deciphered by metabolomics, *Mol Nutr Food Res*, **53**, 1303-1315, 2009

5. Müller M, Kersten S Nutrigenomics: goals and strategies, *Nature Rev*, **4**, 315-322, 2003

6. Mutch DM, Wahli W, Williamson G, Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition, *FASEB J*, **19**, 1062-1616, 2005

7. Panagiotou G, Nielsen J, Nutritional systems biology: definitions and approaches, *Annu Rev Nutr*, **29**, 329-330, 2009

8. van Ommen B, Cavilieri D, Roche HM, Klein UI, Daniel H, The challenges for molecular nutrition research 4: the “nutritional systems biology level”, *Genes Nutr*, **3**, 107-113, 2008

**김 현 진** 농학박사

소 속 : 한국식품연구원 바이오제론연구단  
 전문분야 : metabolomics, 식물 스트레스를 이용한  
 채소류의 기능성 물질 함량 증가 기술  
 E-mail : hyunjkim@kfri.re.kr  
 T E L : 031-780-9317