METABOLOMICS I

안녕하십니까? 포항공대 환경연구소의 윤성용입니다. Upload가 너무 늦었습니다. 이 점 송구스럽게 생각합니다. 이번 학기에 제가 제공하고자 했던 연구정보가 식물의 이차대사산물연구를 위한 Omics입니다.

I. Introduction

인간게놈프로젝트 이후에 생물학분야는 지난 수십년간의 연구를 뛰어넘고도 남을 만큼의 장족의 발전을 불과 몇 년사이에 이루어냈고, 지금도 그와같은 왕성한 연구활동이 이어지고 있습니다. 인간의 질병과 관련된 여러 연구를 비롯하여 이제는 동물, 식물 등 기존의 연구를 더욱 발전시키기 위한 많은 노력들을 기울이고 있는 것 또한 사실입니다. 이러한 시대조류를 볼 때 식물의 이차대사산물의 연구에 발전된 Omics기술이 접목되는 것은 극히 자연스럽다고 할 수 있습니다.

식물의 이차대사산물이라 함은 식물의 생장하는데 필요한 요소가 아닌, 즉 일차대사(primary metabolism)에 필요한 화합물이 아닌 외부로부터의 방어 등의 목적으로 필요에 의해 일시적 혹은 상시적으로 식물에 의해 만들어지는 화합물을 이르고 있습니다. 우리가 일상생활에서 많이 사용되고 있는 drug, dye, flavor, fragrance, cosmetic에 중요한 원료가 되어왔으므로 인간의 생활에서 매우 중요한 요소들이라고 할 수 있습니다. 우리가 쉽게 이해할 수 있는 제품으로는 아스피린이나 택솔 등을 대표적인 예로 들 수가 있겠습니다. 이렇게 중요한 원료들을 식물에서 얻기 위한 노력들이 그간 많은 기업과 학자들에 의해 생산 혹은 연구되어 왔습니다. 그러나 일부 대사산물들은 우수한 효능에도 불구하고 낮은 수율과 분리정제의 어려움으로 상업화에 이르지 못하고 연구나 생산이 보류된 예가 상당히 많이 있습니다. 항암제로 알려져 있는 vinblastine이나 vincrisitine도 역시 이러한 범주에 속하며 이 경우도 상업화에 까지는 상기한 바와 같이 낮은 생산성으로 인해 이르지 못하고 있습니다. 80년대까지만 해도 이러한 낮은 수율의 문제를 해결하기 위해 외부에서 elicitor를 첨가해 주거나 배지의 조성을 변화시키는 등의 외부환경인자의 변화를 주로 하여왔으나 이제는 이러한 접근방법에 Omics의 다양하고 앞선 기술들을 접목하여 보다 근원적인 문제해결노력을 기울여야 한다고 생각합니다.

그러기 위해서는 Omics라 명명되어 회자되고 있는 용어에 대한 이해가 우선적으로 필요하다고 할 수 있습니다. 이러한 기술에 대한 이해를 바탕으로 각각의 Omics를 대상생물에 적

절하게 적용하는 응용력을 축적하여야 하고 그것이 그간 bottleneck에서 벗어나고 있지 못한 몇몇 공정들을 근원적으로 개선할 수 있는 해결책으로 제시될 수 있을 것입니다. 필자는 이러한 목적으로 식물에 대한 Omics를 설명드리고자 하며 이를 기초로 각자의 시스템에 적절한 응용을 하시기 바랍니다.

I-1) Metabolome

Metabolome은 대사체를 의미하며 식물이 생산하는 모든 대사물질의 총칭으로 이해하시면 쉬울 것같군요. 이러한 개념적 이해는Genomics, Transcriptomics, Proteomics의 genome, transcriptome, proteome과 비교해서 이해하시기 바랍니다. Functional Genomics는 각 유전자의 기능을 규명하는 학문을 의미하며 Human Genome Project 이후에 밝혀진 gene sequence가 그 의미를 찾기 위해 자연스럽게 연구방향이 Functional Genomics로 이루어지고 있습니다. 유전자들이 그 기능을 하게되면 mRNA, protein (enzyme), metabolite의 순서로 부산물이 창출되고 이들이 적절한 기능을 하여 organism이 환경에 적응하며 살아갈 수 있도록 함은 주지의 사실입니다. 따라서 어떤 유전자의 기능을 파악하기 위해서는 mRNA, Protein, Metabolite에 대한 분석 및 연구가 반드시 필요합니다. Metabolome을 한마디로 정의하면 "end products of gene expression" 이며 동시에 "biochemical phenotype of a cell or tissue" 라고 할 수 있습니다.

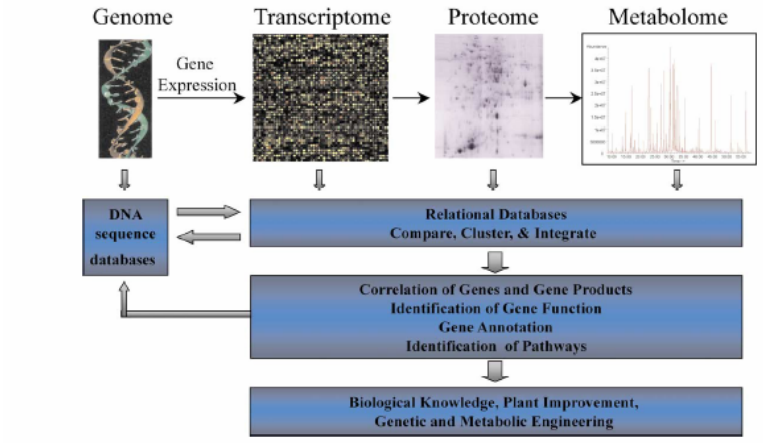
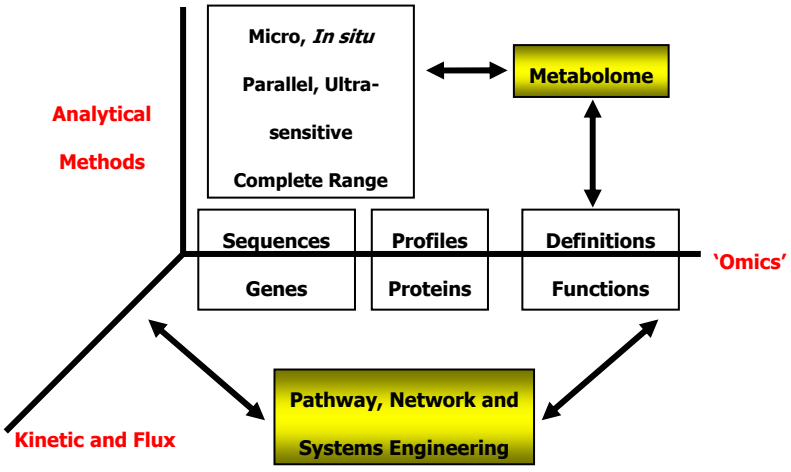


Fig. 1. Integrated functional genomics. The effects of gene perturbations are evaluated at multiple levels including the transcriptome, proteome, and metabolome. Changes in the metabolome occur as a consequence of those changes in the transcriptome that result in changes in the levels or catalytic activities of enzymes. Therefore, metabolome analysis is a valuable tool for inferring gene function.

우측의 도표를 보시면 Omics 축과 분석방법축, 그리고 kinetics & flux축이 있습니다. 이 세 축이 적절한 값을 확보해야만 원하는 정보를 얻어낼 수 있고 그래야만 원하는 양의 product를 구할 수 있을 것입니다. 생물화공인들이 꿈꾸는 대사체학(metabolomics)의 궁극적인 목적은 systems biology



Interrelationship of Key Technologies used for Metabolic Pathway Engineering in Post-Genomics Era

거나 metabolic engineering임은 주지의 사실입니다. 그러기 위해서는 어떤 생물체의 gene expression product들의 가능한한 많은 profiling이 필요합니다. 앞에서도 이미 언급을 했었지만, mRNA, protein만으로는 Systems biology의 목적인 "simultaneously monitoring all biological processes operating as an integrated system"을 달성할 수 없습니다. 당연히 gene expression의 최종산물인 metabolome의 정보가 필요하겠죠. 지난 6년간의 Omics의 연구동향을 요약하면 아래 그림과 같습니다.

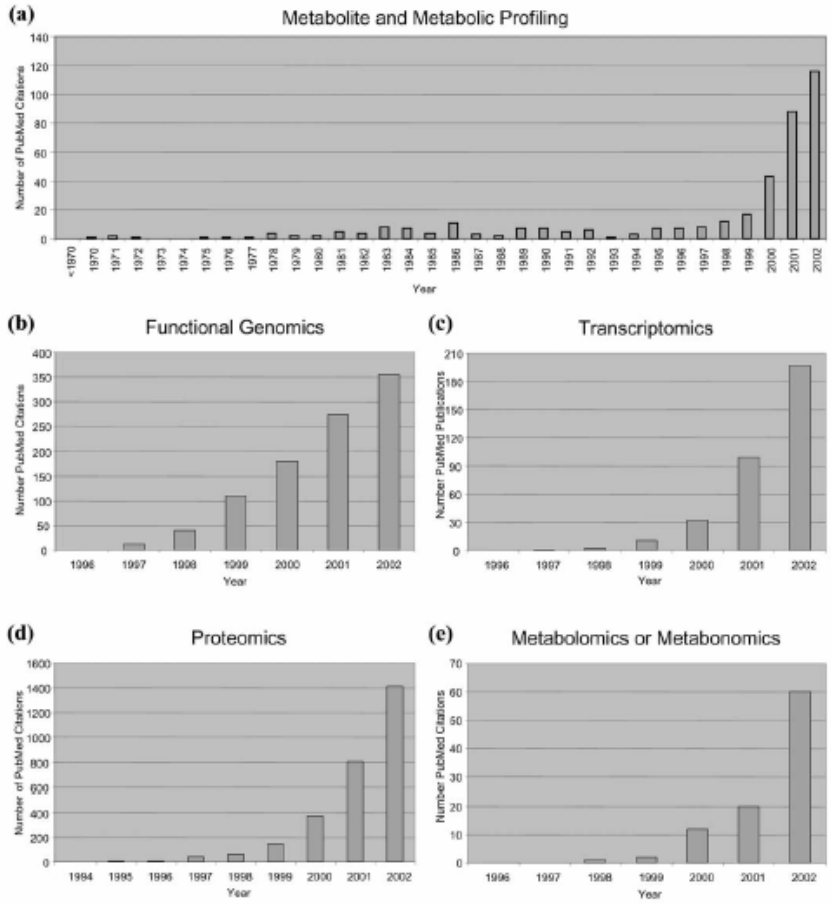


Fig. 2. PubMed literature search results document the continuously growing research areas of, (A) metabolite or metabolic profiling, (B) functional genomics, (C) transcriptomics, (D) proteomics and (E) metabolomics based on numbers of publications. Although metabolite profiling is much the oldest technology, the number of metabolomics publications is still relatively low compared to those describing other "omics" approaches.

(Lloyd W. Sumner et al., Plant Metabolomics: large-scale phytochemistry in the functional genomics era, Phytochemistry, 62, 817-835, 2003)

위 도표를 보시면 이해하시겠지만, metabolomics에 대한 연구성과물이 다른 omics에 비해 현저하게 적은 것을 알 수 있습니다. 2000년도 이후부터 기하급수적으로 늘어나고는 있으나 여전히 년간 60여편의 논문만이 발표되고 있습니다. 이는 이 분야에 대한 학문적 역사가 오래되었음에도 불구하고 체계적인 연구집중도가 증가한지 얼마되지 않았음을 의미하는 것입니다. 그만큼 해야할 일도 많고 어려움이 있겠지만, 국내의 생물화공학자들이 선진국의 생물화공학자들과 한번 겨뤄봄직한 분야가 아닐 수 없습니다. 다른 omics의 연구가 일정 이상

의 단계에 이르고 있으므로 최종산물은 metabolome에 대한 연구 역시 그 형평성을 갖추어야만 할 것입니다.