



한국생명공학연구원 대사공학연구실

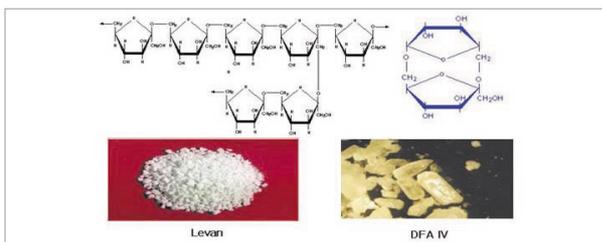
이상기 / rheesk@kribb.re.kr
 김철호 / kim3641@kribb.re.kr
 강현아 / hyunkang@kribb.re.kr
 권오석 / oskwon@kribb.re.kr

한국생명공학연구원 대사공학연구실은 현재 3명의 책임연구원 및 1명의 선임연구원, 2명의 박사급 연구원 외의 10 명의 석사급 연구원으로 구성되어 있다. 박테리아, 효모, 사상성 진균 등을 대상으로 산업용 균주 분자육종 및 생물공정 개발을 위한 연구를 수행하고 있다.

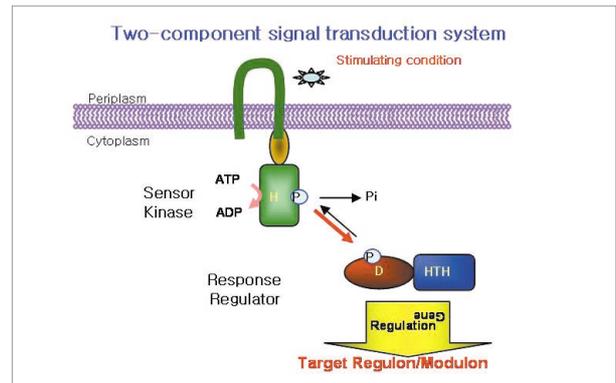
미생물 대사공학 분야

대사공학 (metabolic engineering) 기술은 유용 생물소재의 대량생산을 위하여 세포의 대사과정을 인위적으로 조절하는 기술로 정의되지만 기존에는 주로 단일 숙주를 대상으로 제한된 수의 유전자를 조작하는 수준에 머물러있었다. 최근에는 목적 물질의 생산성 증대를 도모하거나 새로운 물질 생산 능력을 부여하기 위하여 동시에 다수의 유전자를 조작하거나 다른 생물 종의 유전자를 도입하여 새로운 대사회로를 구성하는 세포 재설계 차원으로 발전하고 있다. 이러한 세포 재설계 차원의 미생물 대사공학을 위해서는 미생물 생리에 대한 전반적인 이해와 미생물 유전체 정보, 특히 최근 급속한 속도로 축적되고 있는 다양한 미생물의 게놈 정보를 분석하고 활용할 수 있는 능력이 필수적이다. 따라서 대사공학은 트랜스크립토姆, 프로테오姆, 메타볼로姆 분석 등을 통해 유전체의 기능을 종합적으로 연구할 수 있는 기능 유전체학 기술이 가장 유용하게 활용되는 분야 중 하나이다.

한국생명공학연구원 대사공학 연구실은 산업미생물 분자육종 및 전환기술을 개발하여 각종 원핵·진핵 미생물을 이용하여 유용 생물소재를 대량생산하기 위한 연구를 다년간 수행해 오고 있다. 예를 들어 미생물 유래의 유용 대사산물인 생체고분자인 레반과 DFA IV를 환경친화형 효소학적 생물공정기술로 대량생산하고 이들의 특성을 활용한 생물 신소재 개발 및 용도 개발 연구를 성공적으로 수행하여 산업화에 성공하였으며 유지산업 현장에서 배출되는 폐글리세롤을 고부가가치 폴리머 소재인 1,3-프로판디올로 전환하기 위한 미생물 공정개발 등의 연구를 성공적으로 수행하였다.



또한 현재 본 연구실에서는 Two-component signal transduction system 등 각종 환경 혹은 유전적 변화에 따른 미생물의 총체적 유전자 발현 조절기전에 관한 연구를 수행하고 있으며 각종 미생물 게놈 정보 및 기능 유전체 연구방법을 활용하여 일명 shikimate pathway를 포함한 미생물의 방향족 화합물 생합성 관련 대사회로를 재설계하는 연구를 진행하고 있으며 이를 통해 방향족 아미노산, 조효소 Q, 비타민 K, 엽산, 인돌초산, 인디고, 아스파탐, 멜라닌, 애디픽산 등 다양한 형태의 고 부가가치 방향족 화합물 양산체 제조 구축에 활용할 수 있는 기반기술이 확보될 것으로 기대된다.



효모 분자생물공학 분야

단세포 진핵 미생물인 효모는 고등 진핵세포의 생명현상 연구를 위한 대표적 모델 시스템으로 활용되는 한편, 800 여종 이상 되는 다양한 효모들의 특이한 생체기능 및 대사산물을 첨단 미래 산업에 활용할 수 있는 유용한 생물자원으로 주목을 받고 있다. 수 천년 동안 빵, 양조 등의 발효 식품을 통해 인류의 일상생활에 밀접하게 이용되어온 효모는 유전공학 및 분자생물학 기술의 눈부신 발전에 따라 그 활용 범위가 더욱 다양한 산업분야로 확장되고 있다. 그 대표적인 예로써, 효모 발현 시스템을 이용한 재조합 단백질 생산 산업, 효모 전세포 자체를 생체 촉매로 이용하는 생물화학공업, 효모의 독특한 대사 기능을 폐기물 오염 처리에 활용하는 환경생명공학, 그리고 효모의 대사산물을 천연 기능성 식품 소재로 개발하는 식품생명공학 등을 들 수 있다.

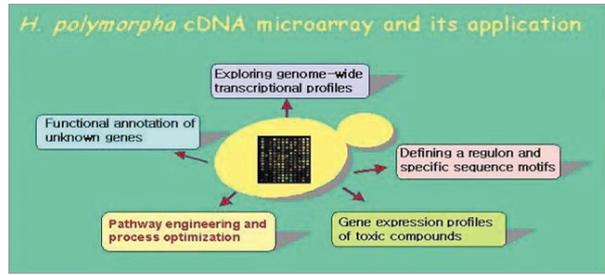
본 연구실에서는 효모의 기능 및 소재를 특정 산업적 목적에 부합하도록 세포공학 및 대사공학 기술을 이용하여 효모 세포를 재설계하고 이를 산업화하기 위한 공정 개발 연구에 주력하고 있다. 효

모 발현시스템을 이용한 재조합 단백질 생산 증진을 도모하기 위한 연구로는 전통 효모 *Saccharomyces cerevisiae* 유전체 정보를 토대로 하는 세포재설계에 의한 발현속도 개발 외에도 메타놀자화 효모 *Hansenula polymorpha* 유전체기능 분석 국제 콘소시엄 참여를 통하여 산업적 활용이 높은 새로운 효모발현 시스템 및 고농도 배양 기술 개발연구가 수행되고 있다. 특히 효모에서 생산되는 재조합 단백질의 분해 방지와 당쇄구조 개선 등 재조합 단백질의 질 (quality)을 개선하는 기술개발에 역점을 두면서 인체 혈청 알부민, 히루딘, 인체 부갑상선 호르몬 등 유용한 의료용 재조합 단백질을 대량 생산하는 효모발현시스템 및 고농도 배양 공정개발에 주력하고 있다. 한편 효모의 독특한 대사 기능을 이용하는 환경친화형 청정공정 개발 연구로는 *H. polymorpha*의 증금속 대사 경로분석과 산업폐수 증금속 처리를 위한 산업효모 분자유종을 위한 세포 재설계가 진행되고 있고 추후 이들 재조합 효모균주를 활용한 바이오센서 개발 연구가 수행될 예정이다.

한세놀라 폴리모르파 DNA microarray 개발 및 활용 연구

포스트 지놈 시대를 맞이하여 산업적 유용미생물의 이용기술에 대한 국제적인 연구개발 동향은 기존의 단편적으로 수행되던 일부 소수 유전자들의 클로닝 및 기능해석을 통한 기술개발에서 크게 진일보하여 생명체의 설계도인 유전체 염기서열 해독과 총체적인 발현양상 및 기능분석을 통한 미생물 유전체 정보 청사진을 확보하고 이를 토대로 한 체계적인 미생물 재설계 및 발효공정 기술개발로 전환되고있다. 총체적인 유전체 발현양상 및 기능에 관한 정보를 제공할 수 있는 여러 기능 유전체학 (Functional Genomics) 기술들 중에서 DNA microarray를 이용한 transcriptome 분석 기술은 기초 연구분야 외에도 산업 균주 분자유종을 위한 대사공학, 신약 개발 및 질병 진단 등 매우 다양한 응용 분야에 유용하게 활용되고 있는 가장 강력한 기술이다.

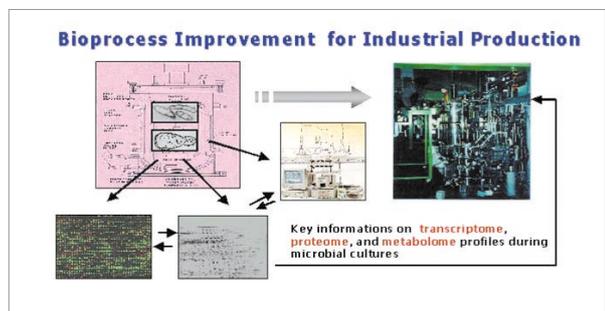
본 연구실에서는 *H. polymorpha* 유전체기능 분석 국제 콘소시엄 멤버들에게만 독점적으로 제공되는 *H. polymorpha* 유전체 염기서열 정보를 토대로 총 5,500 여개의 *H. polymorpha* 유전자가 집적된 cDNA chip을 독일 Rhein Biotech과 공동연구로 개발하고 있다. 메탄올자화 효모인 *H. polymorpha* (일명 *Pichia angusta*)는 메탄올 대사 및 퍼옥시솜 생성 연구에 매우 유용한 모델 생물체로 사용되고 있는 한편, 전통효모 *S. cerevisiae*를 능가하는 재조합 단백질 대량 생산 숙주 시스템으로써, 또한 특이한 대사 및 생리활성을 환경친화적 생물공정에 활용할 수 있는 유용한 산업자원으로써 각광을 받고 있다. 특히 *H. polymorpha*는 재조합 간염 백신 대량 생산 숙주 시스템으로 이미 국제적으로 인정받고 있어 추후 *H. polymorpha*에서 발현된 재조합 단백질들이 생물 의약품으로 개발될 전망이 매우 높다. 따라서 DNA array를 활용한 *H. polymorpha* 유전체 기능분석연구는 재조합 의약품 대량 생산 기술개발에 중추적인 역할을 담당할 효모 숙주 세포재설계에 필수적인 정보 및 유용 유전자를 대량으로 제공하게 될 것으로 기대된다.



분자생물공정 분야

생물공정 분야의 경우 미생물 탐색 및 개량, 유전자 재조합 등에 의해 개발된 기능성 미생물을 이용하여 목적 산물을 대량 생산하기 위한 기존의 macro-scale 공정 개발과 더불어 이제는 분자 수준에서 목적 산물의 생산성이나 수율을 직접 제어/조절하려는 micro-scale 단계의 분자생물공정기술 (molecular bioprocess engineering)을 개발하고 있다. 특히 각종 세균, 효모, 및 사상성 진균 등의 유전체 발현정보를 적극적으로 이용하는 대량생산 공정개발을 위해서 transcriptome 분석을 통해 유전자 발현에 영향을 주는 인자들을 확인하며, proteome 분석을 통해 발현된 단백질의 분비, 폴딩, 분해, 전사후 수식에 관련된 인자에 관한 정보, metabolome 분석을 통해 발효공정에 따른 총체적인 대사산물 프로파일 변환 정보를 확보하고 이를 바탕으로 생산성의 최적화를 위한 고농도 대량배양공정 기술을 개발하고 있다.

본 연구팀은 지난 수년간 주로 효모를 대상으로 각종 의료용 재조합 단백질 발현 및 생산 시스템을 개발하기 위한 연구를 국내 제약 기업들과 공동으로 수행하여 왔으며 이러한 경험을 바탕으로 최근 사상성 진균류를 차세대 치료용 단일클론 항체, 의약품 효소 (pronase, SK, SD) 등 재조합 단백질의 고효율 발현 시스템으로 개발하기 위한 연구를 시작하였다. 특히 *Aspergillus oryzae*의 단백질 분해기전을 최소화하고 단백질 분비능을 최적화 함으로써 고효율 숙주로 개발하며 타겟 단백질의 유도발현을 위한 강력한 프로모터 개발 등을 수행하고 있다. 이를 위해 *A. oryzae* 숙주 육종을 위한 각종 분자유전학 도구를 개발하여 사용하고 있으며 배양환경에 따른 유전체 발현양상 분석을 수행하고 있다.



대사공학연구실의 위와 같은 연구를 통하여 축적된 기술들은 재조합 단백질 발현기술 개발을 전문으로 하는 벤처기업인 “쥬바이오홀딩스 (BioHoldings), 레반 및 레반 유도체 생산 기술 개발을 전문으로 하는 “쥬리얼바이오텍 (RealBioTech)의 창업으로 연결되어 연구결과와 산업화에도 앞장서고 있다.