CHO 세포를 이용한 시스템 생물학 및 합성 생물학 연구 동향

김연정 / 이균민
한국과학기술원

시스템 생물학을 바탕으로 하여 CHO 숙주 세포주의 생산성, 세포 생존율, 생산품의 품질의 강화를 위한 대상 유전자 후보군 탐색 및 합성 생물학적 기술을 이용하여 숙주 세포의 강화를 위해 선별된 유전자 모듈 제작 및 도입 전략은 최근 밝혀진 CHO 세포 유전자 서열 및 분석 기술과 위치 특이적 유전체 삽입 기술 (Zinc Finger Nuclease, ZFN) 등을 이용해 가능해질 것으로 예상한다. 본 연구팀은 시스템 생물학을 기반으로 하여 기존 세포주 구축 방식의 한계를 극복할 수 있을 것으로 전망된다. CHO 세포 engineering 의 최근 소식들을 가장 잘 접할 수 있는 Cell Culture Engineering XIII 학회 참석을 통하여 CHO 세포를 이용한 시스템 생물학과 합성 생물학의 최신 동향에 대해서 살펴보았다.

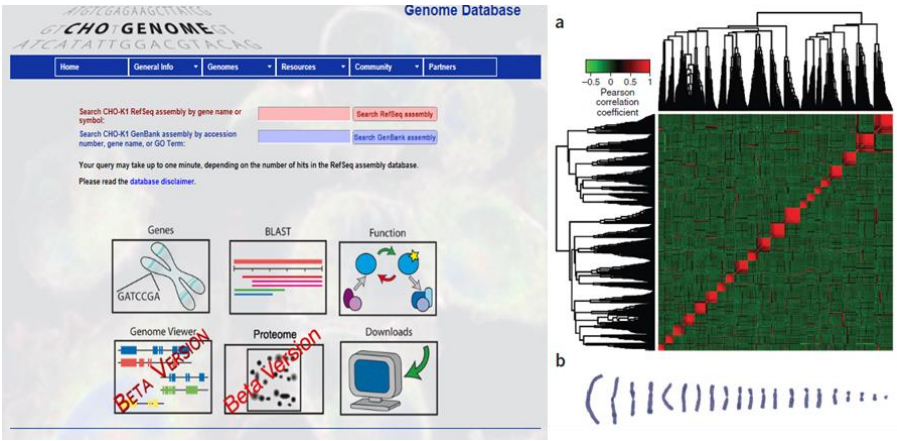

그림 1. CHO genome public database 와 chromosomal assignment to scaffold

시스템 생물학과 합성 생물학의 CHO 세포로의 적용에 가장 필수적인 요소인 CHO genome 데이터 베이스가 2011 년 Nature biotechnlogy 에 게재되었으며, Cell Culture Engineering 학회에서도 그 자세한 내용이 발표되었다. Chinese hamster genome 데이터베이스는 Chinese hamster ovary 세포 커뮤니티의 온라인 소스이다. FDA 승인이 완료된 신규 의약품의 1/4 가량이 CHO 세포에서 생산된 것으로 알려져 있다. CHO-K1 세포주 지놈의 서열 발견을 위해 국제적으로 다양한 노력들이 진행되었고, 다른 연관된 CHO 세포주 와 Chinese hamster tissue 들에 대해서도 마찬가지로 이루어졌다. 이렇게 발견된 CHO 세포주의 지놈 정보들은 세포주 engineering 과 기작에 관한 다양한 연구, 구체적으로는 고생산 혹은 바이러스 저항성에 대한 세포주 성향 및 특성 분석에 관한 연구의 활성화를 도울 것으로 기대된다. 게다가, CHO-K1 지놈은 추후의 genomics, transcriptomic 그리고 proteomic 연구의 좋은 참고자료로써 사용될 것이다. 또한, 기타 다른 모델 생물체인 *Drosophila, mouse,* 그리고 *rat* 커뮤니티의 발전된 데이터 베이스와 함께 CHO 지놈 데이터베이스는 모두 함께 CHO 세포 기술 과 genome- scale tool 의 발전을 향하여 진행될

것이다. 최근에, CHO genome 서열의 발견의 결과로 얻어진 데이터베이스의 서열과 annotation 정보는 단백질을 암호화하는 24000 개의 유전자가 포함되어 있다.
단백질을 암호화하는 각각의 세부 정보는 지놈상의 위치, 유전자 와 단백질 서열, homologous 단백질, gene ontology (GO) 를 포함하며, 정보들은 public 데이터베이스인 NCBI GenBank, EMBL-EBK 와 UniProt 에서 확인할 수 있다. Searching, browsing, 그리고 찾아보는 지노믹 데이터들의 일련은 CHO 지노믹 정보에 대한 접근을 강화하는데 사용될 것이다. CHO BLAST server 는 서열의 유사성을 찾는 것을 돕기위해 구축되었다. 추후의 세계적인 연구 추세로는 데이터베이스의 확장으로, 다양한 지놈 스케일의 데이터 베이스를 CHO 세포로부터 얻어내어, genomic, transcriptomic, microRNA, proteomic, metabolic, 그리고 microarray 데이터를 통하여 가능할 것으로 예상한다. 이러한 오믹 데이터베이스의 통합은 genetic engineering 타겟의 발굴을 촉진할 것이며, 서열 특이적으로 작용하는 기술에 대한 발전을 향상시킬 것으로 본다.

이밖에도, fed-batch 환경에서 재조합 단백질 생산 세포주를 이용한 transcriptome 과 DHFR-mediated gene amplification 시스템에서의 transcriptome 분석에 대한 동향과 항체 서열을 최적화 시키기 위한 목적으로 도입된 시스템 생물학과 항체 생산 CHO 세포주를 시스템 생물학을 이용하여 분석한 내용이 소개되었다.

참고문헌

-Xun Xu, et al. 2011. The genomic sequence of the Chinese hamster ovary (CHO)-K1 cell line. Nature biotechnology. 29, 735-741(2011)
-Wurm FM. 2004. Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. Nature biotechnology. 22(11):1393-1398
-DeFrancesco L. 2011. Move over ZFNs. Nat Biotechnol 29(8):681-4.
-Sander JD, Maeder ML, Reyon D, Voytas DF, Joung JK, Dobbs D. 2010. ZiFiT (Zinc Finger Targeter): an updated zinc finger engineering tool. Nucleic Acids Res 38(Web Server issue):W462-8.