시스템 대사공학 연구동향 및 전망

한국과학기술원 생명화학공학과 양동수, 이영준, 김지용, 이상엽 특훈교수

1. 개요

기후변화는 우리의 삶과 매우 밀접하게 관련되어 있으며, 국제 사회를 위협하는 가장 중요한 문제 중 하나로, 이를 해결하기 위한 최우선적인 관심과 조치가 필요하다. 석유와 천연가스를 비롯한 화석 연료의 과소비가 기후 변화의 가장 큰 원인으로 손꼽히고 있는 가운데, 미생물 세포 공장을 이용해 재생 가능한 비식용 바이오매스로부터 기존의 석유화학 제품을 생산하려는 노력이 계속되고 있다. 이론적으로 미생물은 자신의 대사 네트워크에 존재하는 모든 대사 화합물을 생산할 수 있으나, 대부분의 야생형 미생물 균주는 이러한 화합물을 생산하는 효율이 낮아 바이오리파이너리 공정에 활용하는 데에 한계가 있다. 1990년대 초에 등장한 대사공학은 미생물을 이용해 원하는 표적 화합물을 생산하는 공정에서 생산량(titer)과 생산 수율 (yield), 생산성 (productivity) 모두를 향상시키는 것을 가능하게 하였다. 대사공학을 통해 다양한 화합물을 생산하고, 산업적으로 경쟁력 있는 공정을 가능케 할 균주를 개발하기 위해 보다 효과적인 대사공학 전략들이 개발되고 있다.

대사공학이 주목받기 시작한 이래 지난 30여 년 동안 대사공학적 전략을 통해 산업적, 경제적 가치가 높은 화합물과 연료, 의약품을 등을 생산하는 다양한 미생물 균주가 꾸준히 개발되어왔다. 하지만 이 중 산업화에 성공적으로 활용된 사례는 극히 드물다. 더욱이 전통적인 대사공학 기법을 이용해 산업용 균주를 개발하고 실제 제품의 산업화를 달성하기 위해서는 50-300 인년 (人年; person-year)에 육박하는 시간과 노력이 필요할 뿐만 아니라 수억 달러에 육박하는 매우 큰 투자가 필요하다. 또한 실질적으로 균주 개발 과정 초기부터 산업 공정 전체를 고려해 균주 개발을 설계하기가 어렵다. 따라서 대부분의 경우 개발한 균주를 산업 공정에 시험 적용하고, 문제가 발생하면 이를 개선하기 위해 추가적으로 균주를 개량하는 과정을 반복하게 된다. 이에 따라 발생하는 비용이 전체 산업화 비용의 상당 부분을 차지하고 있는 실정이다. 또한 신규 균주 개발을 통해 고부가가치 화합물을 생산하려는 생명공학 및 화학기업들이 최첨단 대사공학기술을 적절한 시기에 개발하지 못하는 경우가 많기 때문에 대학에서의 대사공학 원천기술 개발은 장기적으로 우리나라가 바이오리파이너리 기반 산업에서 주도적인 역할을 하는 데에 매우 중요하다.

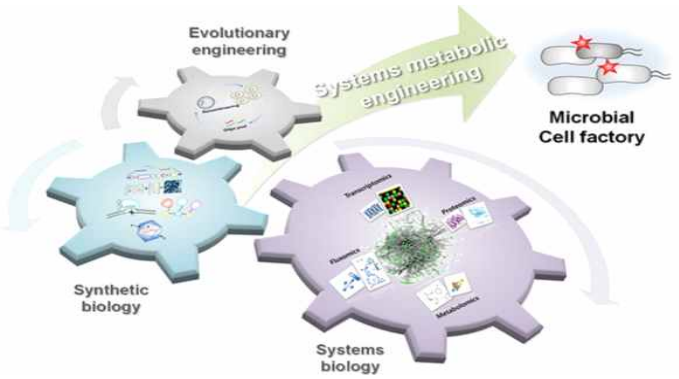

그림. 시스템 대사공학의 개요도 (Chae et al., Curr. Opin. Biotechnol., 2017)

시스템 대사공학은 산업적으로 경쟁력 있는 미생물 균주를 보다 효과적으로 개발하기 위해 전통적인 대사공학에 시스템 생물학, 합성생물학, 진화 공학 등의 분야를 접목하여 보다 체계적(systematic)이고 대용량 처리(high-throughput)가 가능하도록 발전시킨 학문이다. 특히 바이오리파이너리 산업에서 균주 개발에 해당하는 상류 공정뿐만 아니라 개발한 균주의 발효를 통한 제품 생산에 해당하는 중류 공정 및 생산된 제품을 분리·정제하는 하류 공정에 이르기까지 모든 과정을 고려한다는 점에서 시스템 대사공학은 바이오리파이너리 산업 발전에 핵심적인 역할을 맡을 것으로 전망되고 있다. 실제로 이미 시스템 대사공학을 통해 불과 10 인년 (人年; person-year)에 해당되는 짧은 기간 동안 각각 발린과 트레오닌을 과생산하는 산업용 고성능 대장균 균주를 연구·개발한 바 있다. 또한 비슷한 접근을 통해 산업적 활용 가치가 높은 1,4-부탄디올과 숙신산, 그리고 말라리아 치료제로 이용되는 아르테미시닌을 효과적으로 생산하는 산업용 균주가 성공적으로 개발되었고 산업화까지도 진행된 사례가 있다. 즉, 전통적인 대사공학적 접근을 통해 바이오리파이너리 공정을 상업화할 경우 천문학적 규모의 투자 및 노력이 필요하다는 것을 감안할 때, 시스템 대사공학은 보다 합리적인 규모의 투자와 노력만으로도 바이오리파이너리 산업의 구축·발전을 가능케 함으로써 가속되는 가후변화에 대응하기 위한 핵심 전략으로서의 입지를 굳히고 있다.

시스템 대사공학에서는 새로운 대사 경로 구축, 유전체 수준에서의 엔지니어링 표적 선정, 표적 유전자 발현 미세 조절, 다중 유전체 엔지니어링, 합성 유전 회로 제작, 표적 화합물 혹은 대사 중간체에 대한 내성 증진 등을 위해 다양한 도구를 이용하고 있다. 이들 도구는 균주 개발뿐만 아니라 배지 조성, 배지 산도 (pH), 산소 포화도, 배양 방식, 양분 공급 전략 등의 생물 공정학적 변수의 최적화를 통한 표적 화합물 생산능 향상에도 활용되고 있다. 상기 도구를 활용한 시스템 대사공학적 전략은 크게 프로젝트 디자인, 균주 선정, 대사 회로 재구성, 산물에 대한 내성 증진, 음성조절(negative regulation) 회로제거, 조효소(cofactor) 및 전구체(precursor) 공급 최적화, 대사 흐름 진단 및 최적화, 미생물 배양 조건 진단 및 최적화, 시스템 수준의 유전자 엔지니어링을 통한 생산능 추가 향상, 발효 규모 확대 및 진단으로 나눌 수 있다. 표적 산물에 따라 위 전략들은 반복적으로 사용될 수도 있으며, 일부 전략은 적용되지 않을 수도 있다.

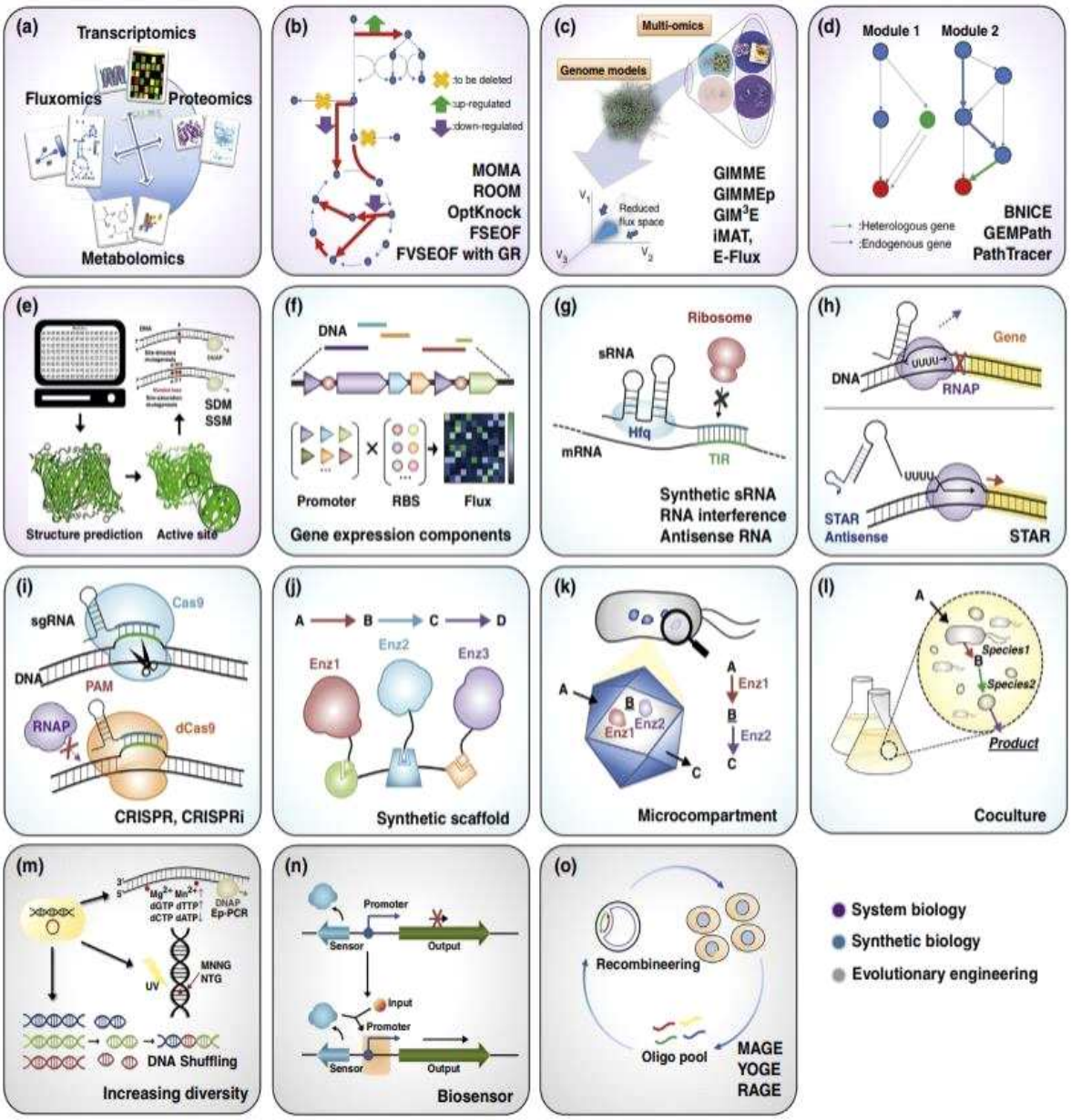

그림. 시스템 대사공학에 활용되는 다양한 도구들 (Chae et al., Curr. Opin. Biotechnol., 2017)

2. 시스템 대사공학 연구의 필요성 및 연구동향

1) 시스템 대사공학의 전체적 연구 흐름

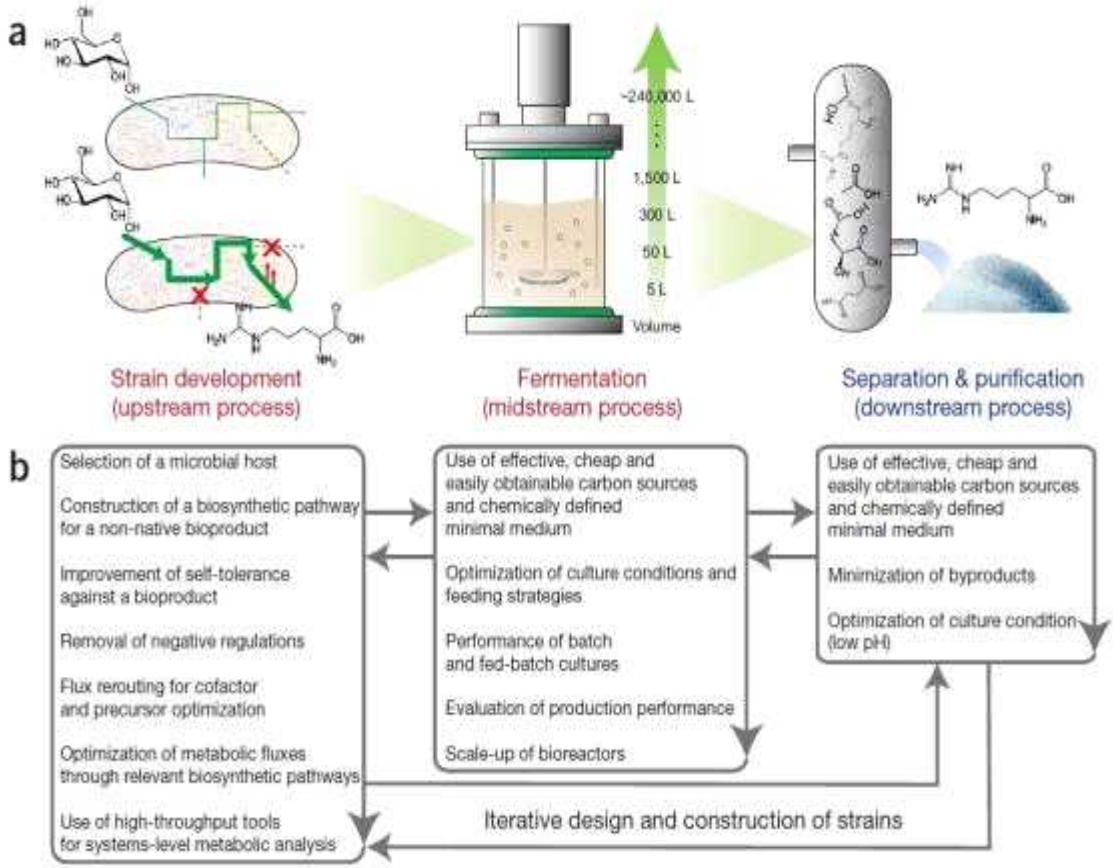

그림. 시스템 대사공학적 접근법 (Lee and Kim, Nat. Biotechnol., 2015)

시스템 대사공학을 통해 표적 산물을 과생산하는 균주를 제작하고 산업화하기 위한 첫걸음은 프로젝트 디자인이다. 표적 화합물을 선정하기 위해서는 기술적인 측면도 중요하지만 시스템 대사공학은 최종적으로 산업화를 목표하기 때문에 표적 화합물의 경제성을 고려하는 것이 중요하다. 화합물의 경제성은 표적 화합물의 시장가격과 더불어 기존 생산 시스템과의 생산 단가 경쟁력 역시 함께 고려된다. 표적 화합물 선정 후에는 사전 기술-경제성 평가를 통해 해당 화합물 생산에 가장 적합할 것으로 판단되는 기본 균주 후보를 선정한다. 가장 널리 이용되는 미생물 균주인 대장균, *Corynebacterium* sp., *Bacillus* sp., *Pseudomonas* sp., *Clostridium* sp. 및 *Saccharomyces cerevisiae* 등은 유전체 서열부터 대사 특징에 이르는 방대한 문헌을 활용한 유전체 수준의 대사 모델 시뮬레이션을 통해 균주의 성능을 예측해볼 수 있다. 표적 화합물이나 생산 공정과 관련된 법과 규제에 대한 고려 역시 중요하다. 식품이나 축산에 이용되는 화합물을 생산하는 경우에는 GMO 규제에 저촉되지 않는지 반드시 확인해야 한다.

시스템 대사공학은 최근 개발되고 있는 다양한 생명공학기술을 접목시켜 효용성을 높이고 있다. 최근 CRISPR/Cas9, 합성 조절 sRNA 기술을 비롯해 여러 균주들에 쉽게 적용할 수

있는 다양한 합성 생물학 도구들이 개발되면서 엔지니어링에 당장은 이용할 수 있는 도구가 부족하더라도 표적 화합물에 적합한 대사 특성을 우선적으로 고려해 호스트 균주로 선정하는 사례가 증가하고 있는 추세이다. 또한 세포내에 RNA 발현 수준을 조절하여 표적 화합물을 생산을 저해하는 유전자의 발현을 억제하거나, 관여하는 효소 자체의 활성이 저해되는 경우에는 효소를 엔지니어링함으로써 표적 화합물 생산을 증가시키는 툴(tool)들이 개발되고 있다.

NADH, NADPH, ATP, coenzyme A (CoA)를 비롯한 조효소가 표적 화합물의 생합성 경로에 중요하게 관여하는 경우에는 표적 화합물을 효과적으로 과생산하기 위해 조효소의 대사경로를 조작하는 방법들도 다양하게 사용되고 있다. 해당 조효소의 생산에 관여하는 대사경로를 조절하기 위해 유전자 결실, 과발현 혹은 발현량 감소 등의 전략을 사용할 수 있으며, 조효소 공급을 위한 대사회로 조정이 여의치 않을 경우 해당 조효소를 필요로 하지 않거나 공급이 보다 용이한 다른 조효소를 사용하는 효소 혹은 대사 경로를 선정하여 도입하는 전략을 이용할 수도 있다.

표적 화합물을 생산하기 위해 구축한 대사 경로를 최적화하기 위해서는 대사 흐름의 병목에 해당하는 단계를 제거하고 탄소원으로부터 최종 산물까지의 대사 흐름을 전반적으로 극대화시키기 위한 체계적인 진단이 필요하다. 동일한 작업을 불필요하게 반복하는 것을 방지하기 위해 배양 프로파일에 기반을 둔 시스템 수준의 분석, 고속 고효율 유전체 수준 엔지니어링, 오믹스 기반 접근법, 인실리코 (*in silico*) 대사 시뮬레이션 등의 시스템 생물학 및 합성생물학적 기법을 활용할 수 있다.

2) 각종 유용 화합물의 미생물을 통한 생산 연구 현황

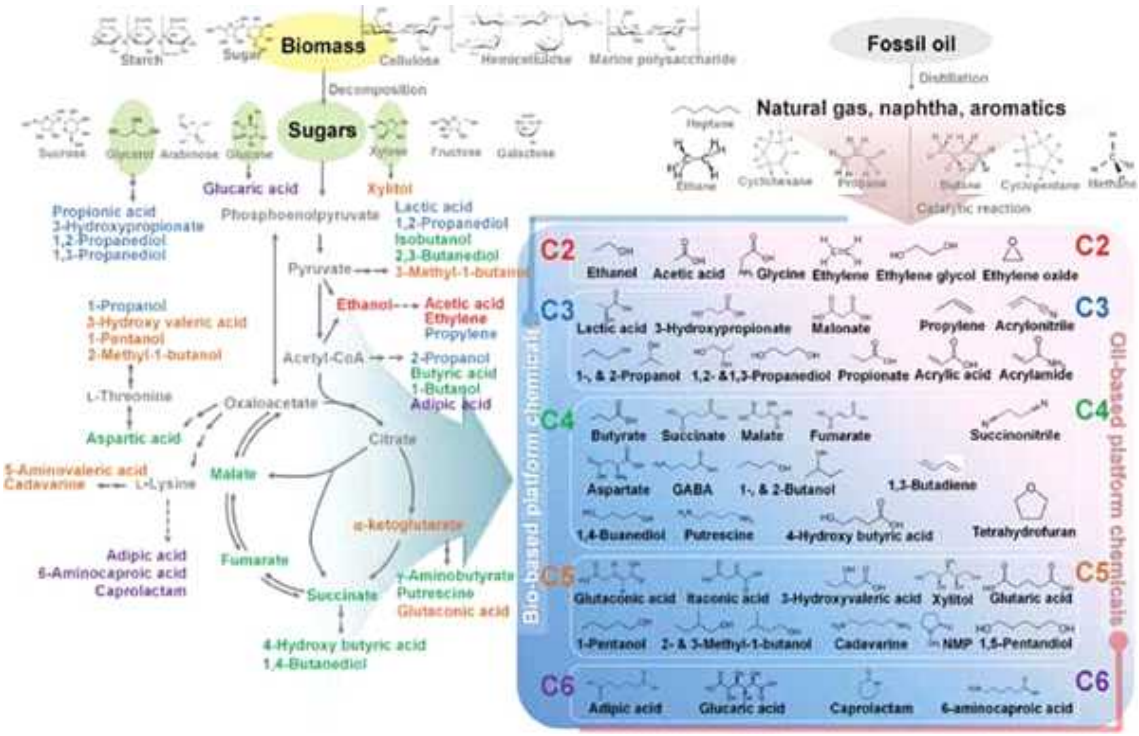

그림. 미생물에서의 다양한 화합물들의 생산 (Jang et al., Biotechnol. Bioeng., 2012)

시스템 대사공학이 적용된 가장 대표적인 사례는 나일론 및 1,4-부탄디올 등 다양한 화학 물질의 원료가 되는 숙신산(succinic acid)이다. 본 연구실에서는 한우의 반추위에서 숙신산 생산 균주인 *Mannheimia succiniciproducens*라는 미생물을 분리하였고, 이 미생물의 게놈 서열 분석 후 가상 세포를 구축함으로써 *Nature Biotechnology* 학술지에 게재한 바 있다 (Hong et al, 2004). 이와 더불어 숙신산으로부터 얻을 수 있는 유도체인 푸마르산(fumaric acid), 말산(malic acid), γ-부틸로락톤(γ-butylolactone) 등 화학 물질 및 고분자 생산에 사용되는 다양한 기초 화학 원료를 생산하려는 연구를 수행중이다. 그 외에도 나일론의 원료로 사용되는 아미노발러릭산(aminovaleric acid), 글루타릭산(Glutaric acid), 1,3-다이아미노프로판 (1,3-diaminopropane), 퓨트레신 (putrescine), 카다베린 (cadaverine), 발레로락탐 (valerolactam)과 카프로락탐 (caprolactam)의 생산을 세계 최초로 발표하였고, 가축 사료 및 음식 첨가물로 이용되는 아미노산인 발린(valine), 쓰레오닌(threonine)과 아르지닌(arginine)을 시스템 대사공학을 이용하여 세계 최고 수준의 농도로 생산하여 PNAS, Molecular Systems Biology와 Nature Communications지에 발표한 바 있다 (Park et al, 2014). 최근에는 이산화탄소, 개미산 등 탄소 하나로 구성된 물질들을 탄소원으로 사용하여 화학 물질들을 생산하는 C1 리파이너리를 구축하기 위한 연구가 진행되고 있으며, 이를 위해 개미산과 이산화탄소를 탄소 3개로 구성된 화합물인 피루브산 (pyruvate)으로 전환하고, 개미산을 분해하여 환원력을 확보하는 C1 대사회로를 개발하여 PNAS지에 발표한 바 있다 (Bang et al, 2018).

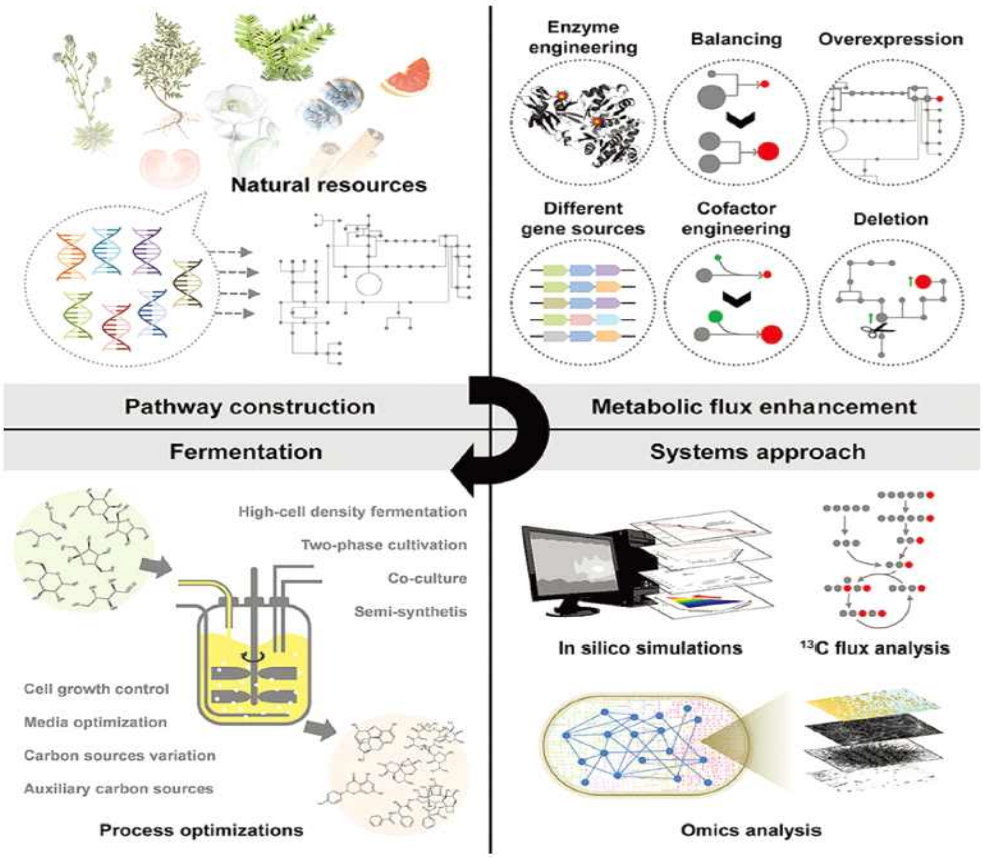

그림. 재조합 미생물을 활용한 천연물 생산 연구 흐름 (Park et al., Adv. Biosyst., 2017)

재조합 미생물을 이용하여 식물의 이차 대사산물 등의 고부가가치 천연물을 생산하기 위한 연구들 또한 활발하게 진행되고 있다. 토마토에서 생산되는 붉은 색의 항산화제인 라이코펜 (lycopene)의 생합성 경로를 대장균에 도입하여 라이코펜 생산 기반 균주를 구축하고, 가상세포 시뮬레이션 기술의 한 종류인 FSEOF를 이용해 증폭할 유전자 타겟을 스크리닝하여 그 생산량을 크게 증가하였음을 보고하였고 (Choi et al, 2010), 이후 본 연구에서 구축된 균주에 기반하여 유가 배양 규모에서 해양 생물에서 생산되는 아스타잔틴 (astaxanthin)이 대량 생산되었다 (Park et al, 2018). 본 연구실에선 malonyl-CoA 센서를 개발하여 대장균에서 나린제닌 (naringenin), 레즈베라트롤 (resveratrol), 알로에손 (aloesone), 6MSA를 고농도로 생산하는데 성공하여 PNAS에 게재하였다 (Yang et al, 2018). 또한 생명 유지에 필수적인 철분인 헴(heme)을 대장균에서 생산하고 세포 밖으로 분비할 수 있는 기술을 개발하여 Nature Catalysis지에 발표하였다 (Zhao et al, 2018).

바이오에탄올은 가장 대표적인 바이오연료로서 이미 E85 등의 형태로 가솔린과 혼합되어 판매 중이다. 그러나 바이오에탄올은 가솔린과의 물성이 다르므로 전용의 엔진을 사용해야 한다. 본 연구실에서는 에탄올의 단점을 해소할 수 있는 바이오부탄올 생산 연구를 수행 중에 있으며, 시스템 대사공학을 통하여 *Clostridium acetobutylicum*이라는 부탄올 생산 균주를 개량하여 세계 최고 수준의 부탄올 생산에 성공하여 mBio에 발표하였다 (Jang et al, 2013). 부탄올 이외에도 메틸/에틸 에스터 계열의 바이오디젤, 알케인(alkane) 및 알킨(alkene) 계열의 연료를 미생물을 이용하여 생산하는 연구를 수행, *Nature*지 표지논문 등 세계적인 성과를 낼 수 있었다 (Choi and lee, 2013). 최근에는 바이오 연료로서 가치있는 자유지방산 (free fatty acids)과 자유지방산에틸에스터 (free fatty acid ethyl esters)를 새로운 플랫폼 균주인 *Rhodococcus opacus*를 사용하여 높은 농도로 생산하는데에 성공하여 *Nature Chemical Biology*지에 그 결과를 게재하였다 (Kim et al., 2019).

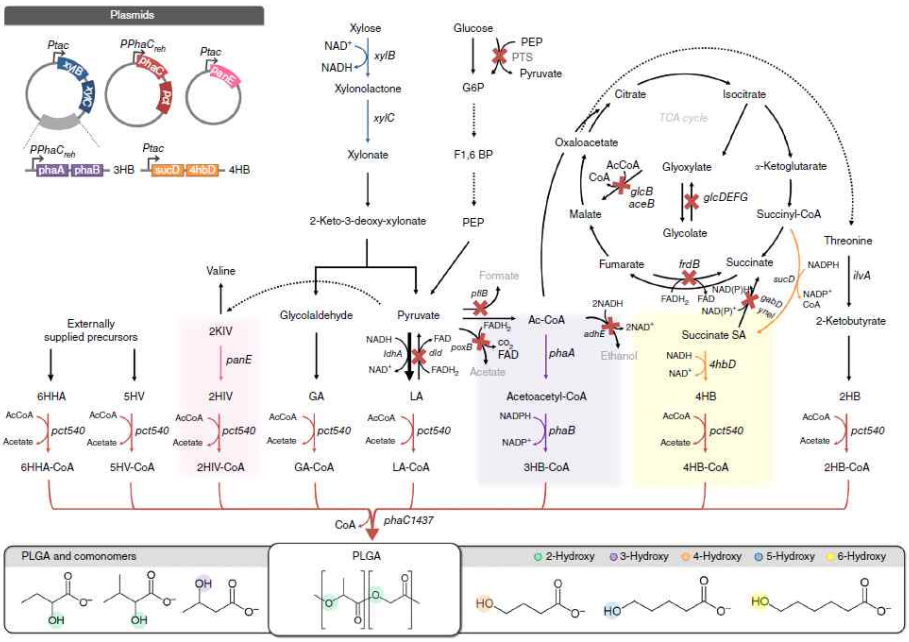

그림. 재조합 대장균을 활용한 의료용 고분자 PLGA 및 유도체 생산 전략도 (Choi et al., Nat. Biotechnol., 2016)

본 연구실에서는 재조합 미생물을 이용하여 여러 유용한 생분해성 고분자를 효율적으로 생산하기 위한 연구 또한 진행하고 있다. 대표적으로, 이전까지 화학 합성으로만 생산되던 바이오 플라스틱인 poly(lactic acid)와 의료용 고분자인 poly(lactate-*co*-glycolate)를 생산하는 대장균을 세계 최초로 개발하여 (Jung et al, 2010, Choi et al, 2016) 다수의 특허권 확보 및 유수 학술지인 *Nature Biotechnology* 지 게재, CNN 등 유명 언론 보도 등의 세계적인 주목을 받았다. 최근에는 페트 (PET)와 같은 방향족 플라스틱 생산 균주 개발 (Yang et al, 2018) 및 페트를 분해하는 신규 효소의 구조 규명 (Joo et al, 2018)에 성공하여 두 편의 논문이 *Nature Communications*에 게재되었다. 이러한 성과들을 바탕으로 친환경적이고 지속가능한 플라스틱 처리 및 생산 연구에 박차를 가하고 있다. 이 외에 여러 재조합 단백질의 고효율 생산 연구를 지속적으로 수행하여, 강철보다 강한 초고분자량의 거미 실크 단백질을 세계 최초로 생산하여 *PNAS*에 발표한 바 있다 (Xia et al, 2010).

3) 합성 생물학 연구현황

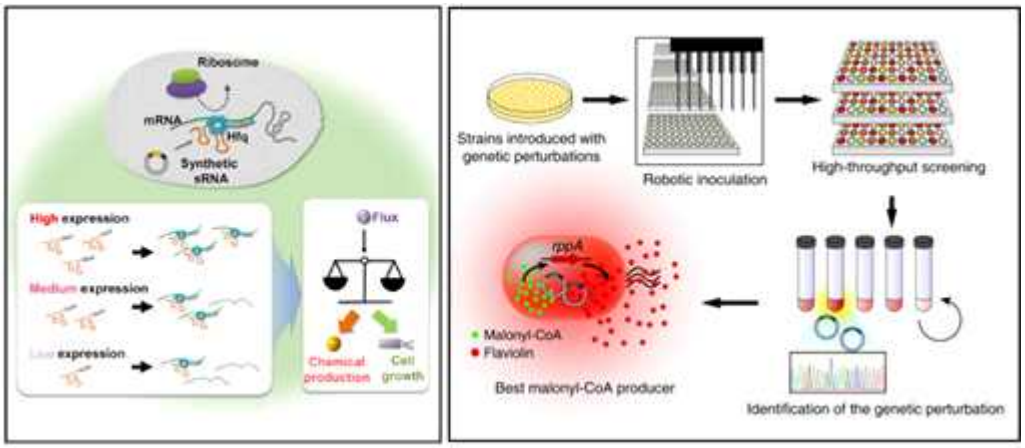

그림. 다양한 합성생물학적 도구의 개요도. (왼) 합성 조절 sRNA (Noh et al., Cell Systems, 2017), (오) 말로닐-코에이 바이오센서 (Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2018)

합성생물학이란 기존 자연계에 존재하지 않는 새로운 요소들을 창조하거나, 생물체를 구성하는 요소들을 조합하여 새로운 형질이나 생명 현상을 구현하는 분야이다. 예를 들면, 생물체에 인위적으로 만들어진 유전자 네트워크를 도입하여 특정한 입력 신호에 따라 유전자를 발현시켜 출력 신호를 만들어낼 수 있다. 최근의 대사공학은 단순히 대사 경로 유전자의 과발현/결실뿐만 아니라 합성생물학적 기법을 도입하여 유전자 발현량을 미세 조정(fine-tuning)하는 추세로 발전하고 있다. 본 연구실에서는 기존에 개발된 인공 바이오부품/소자의 도입뿐만 아니라 새로운 합성생물학적 기술을 개발하여 대사공학에 적용하는 연구를 수행 중이다. 한 예로 합성 조절 sRNA를 재설계하고 이를 이용하여 목표로 하는 유전자의 발현량을 감소시키는 새로운 기술을 개발하였으며, 연구의 우수성을 인정받아 *Nature Biotechnology*에 논문을 게재하였다 (Na et al, 2013; Yoo et al, 2013). 또한, sRNA 기술을 더욱 발전시켜 유전자 발현량을 미세하게 조절하여 산업적으로 가치있는 화합물들을 효

율적으로 생산할 수 있는 기술을 개발하여 *Cell Systems*에 논문을 게재 하였다 (Noh et al, 2017). 이렇게 개발된 sRNA는 동시다발적으로 많은 양의 유전자들의 발현량을 조절할 수 있다는 장점 때문에 고속 스크리닝에 활용될 수 있다. 본 연구실에서는 이를 위하여 여러 유용 물질들의 전구체인 malonyl-CoA 농도를 붉은색의 색소로 변환시킬 수 있는 바이오센서를 개발하였고, 여기에 sRNA 기술을 접목시켜 다양한 약리적 효능을 지니는 천연 물질들을 과량 생산하는데 성공하였으며, 이를 PNAS에 게재하였다 (Yang et al, 2018).

4) 시스템 헬스케어 연구현황

본 연구실에서는 시스템 헬스케어 연구의 일환으로 세포의 생리 현상을 개체 전체의 수준에서 모델화하고 이를 이용하여 다양한 예측 및 분석을 수행하고 있다. 가상세포는 대사공학 이외에도 다양한 분야에 접목이 가능한데, 예를 들면 병원균의 가상 세포를 구축하여 인체의 대사와 비교, 분석함으로써 병원균의 대사만 선택적으로 저해시키는 신규 항생제를 찾아내는 것을 들 수 있다. 새로운 항생제 개발에 있어서 새로운 방향을 제시한 것으로 연구의 우수성을 인정받은 본 연구결과는 *Nature* 자매지인 *Molecular Systems Biology*에 게재되었다 (Kim et al, 2011). 최근 본 연구실에서는 미생물뿐 아니라, 인체 세포의 가상세포를 구축하여 활용하는 연구를 진행하고 있다. 특히, 시뮬레이션 정확도가 가장 높은 공통 인체 대사 모델을 구축한 연구결과를 *PNAS*에 발표하였다 (Ryu et al, 2018). 또한, 간암 저항성을 야기하는데 중요한 역할을 하는 간암 줄기세포의 가상세포를 다차원 오믹스 데이터로부터 구축하였다. 가상세포를 이용하여 간암 줄기세포의 대사 특성을 파악하고, 주요 조절자를 예측 및 실험적으로 검증한 연구 결과가 *Scientific Reports*에 게재되었다 (Hur et al, 2017). 또한, 한약의 "군신좌사" 처방 원리를 과학적으로 규명하는 연구 결과도 발표하였다 (Kim et al, 2016). "군신좌사" 처방원리는 주된 약효를 내는 임금 약을 다른 약들로 보조 강화하고 독성을 낮추며 질병 부위로 인도하고 중화한다는 전통 한방의 처방 원리이다. 기존의 효과가 알려진 전통 천연물의 조합 원리를 현대 약학에서 정의하는 4가지 상승효과의 원리로 분류하였으며, 기존의 알려진 것 이외의 15개의 새로운 천연물 조합을 찾아 4가지의 원리로 분류하였다. 또한, 전통 천연물이 현재 승인된 약물에 비해 인체 내의 대사 물질과 구조 유사도가 높은 것을 확인하였고, 이를 통해 전통 천연물이 약물로 적합할 수 있다는 결과를 얻을 수 있었다. 이 연구결과는 생명공학 분야의 최고 권위지인 *Nature Biotechnology*에 게재되었다 (Kim et al., 2015). 최근에는 인공지능 기술을 활용한 약물 상호작용을 예측할 수 있는 시스템인 DeepDDI를 개발하였다. 특히, 약물과 약물뿐 아니라, 약물과 음식 성분과의 상호작용을 예측할 수 있으며, 약물 상호작용으로 인한 부작용이 적은 약물과 음식 등을 제안하였다. 이 연구결과 *PNAS*에 게재되었다 (Ryu et al, 2018)

3. 맺음말

본 사업단에서는 위의 전략들을 이용해 산업 규모 수준의 발효 공정을 통해 L-아르기닌, 숙신산, 부탄올 등의 화합물을 고효율로 생산하는 산업용 미생물 균주를 성공적으로 개발한 바 있다. 하지만 생산하고자 하는 표적 화합물에 따라 최적화된 새로운 연구 전략이 필요하며, 바이오리파이너리를 통해 생산하고자 하는 화합물의 카테고리가 2차 대사산물과 같은 복잡한 자연 산물, 또는 자연계에서는 발견된 적 없는 화합물로 넓어지고 있어 지속적인 연구가 필요한 실정이다.

더욱이 시스템 대사공학에는 아직도 해결해야 할 과제들이 남아있다. 첫째로, 대사공학에 이용할 수 있는 효소의 풀을 다양하게 확장시켜야 한다. 시스템 대사공학이 생물을 기반으로 하는 기술인만큼 효소의 성능이 공정의 효율을 결정한다. 촉매 작용 속도가 빠르고 효율이 높은 효소를 비롯하여 원하는 기질에만 특이적으로 작용하는 효소의 개발이 필수적이다. 또한, 시스템 대사공학을 통해 자연계에 존재하지 않는 화합물을 생산하는 균주를 개발하기 위하여 자연계에서 존재하지 않는 반응에 특이적으로 관여할 수 있는 효소를 개발하기 위한 효소공학적 기법이 필요한 실정이다.

둘째로, 차세대 미생물 대사 모델이 필요하다. 미생물의 대사 네트워크에 관여하는 복잡한 조절 네트워크로 인해 시뮬레이션에 기반한 균주 개발 및 개량에 어려움이 많다. 대사회로와 직접적으로 관련된 유전자 및 대사 경로, 그리고 각 대사 경로의 제한된 흐름만을 반영하고 있는 기존의 미생물 대사 모델에서 더 나아가 미생물의 각종 조절 기작을 감안하여 엔지니어링 과정에서 바뀌는 대사 프로필을 예측해낼 수 있는 차세대 미생물 대사 모델의 개발은 매우 정확하고 효율적인 균주 개발을 가능케 할 것이다.

셋째로, 표적 화합물에 의한 세포 독성 발생 기작에 대한 이해와 내성 균주를 제작하기 위한 논리적 전략 확보가 필요하다. 기존의 시스템 대사공학에서는 표적 화합물에 의한 세포 독성 발생의 원리에 대한 이해가 부족하여 무작위적 돌연변이 유도 혹은 진화 공학적인 기법을 통해 표적 화합물에 내성을 보이는 균주를 확보해온 사례가 많았다. 운송 단백질의 작용에 대한 이해와 이를 기반으로 한 엔지니어링을 통해 균주의 진화 기법을 계획하고, 최종적으로. 보다 효과적인 표적 화합물 내성 균주 개발이 가능할 것으로 기대된다.

넷째로, 재생 가능한 비식용/폐기성 기질을 활용할 수 있는 균주 및 공정 개발이 필요하다. 대부분의 산업용 균주는 전통적인 단당류 혹은 이당류를 탄소원으로 소비하도록 개발되었다. 기후 변화 문제와 더불어 식량 부족 문제도 함께 대두되고 있는 현 상황에서, 천연가스, 음식물 쓰레기, 비식용 목질 유래 탄소원 그리고 더 나아가서는 이산화탄소를 탄소원으로 삼아 표적 화합물을 생산하는 균주와 공정을 개발한다면 지금 세계가 겪고 있는 기후변화, 식량 부족과 같은 다양한 문제들에 효과적으로 대응하고 궁극적으로는 이러한 문제들에 대한 해결책을 제시할 수 있을 것이다.

다섯째로, 시스템 대사공학을 통해 개발한 균주를 이용한 바이오리파이너리 산업에서는 막대한 양의 담수가 이용된다는 문제가 있다. 기후 변화가 가속됨과 함께 식용 담수원의 고갈에 대한 우려가 대두되고 있는 현시점에서, 발효액의 재활용 혹은 해수를 이용한 발효 공정의 개발 등 발 빠른 대응이 필요한 실정이다.

여섯째로, 미생물의 유전형과 표현형 사이의 연결에 대한 이해가 부족하여 균주 개발에 어려움을 겪는 경우가 많다. 유전자 섭동 (genetic perturbation) 실험을 통한 미생물의 형질 변화 관찰과 다양한 수준의 오믹스 데이터 분석을 통해 유전형과 표현형 사이의 관계를 보다 명확히 밝히고 기존보다 훨씬 효과적인 균주 개발을 위한 플랫폼을 마련할 수 있을 것이다.

마지막으로, 광범위하게 활용할 수 있는 섀시 (chassis) 균주가 필요하다. 기존의 시스템 대사공학에서는 표적 화합물에 따라 적합한 호스트 균주를 선별하는 단계가 포함된다. 어느 표적 화합물에나 광범위하게 적용할 수 있거나, 특정 그룹에 속하는 표적 화합물들에 공통으로 적용할 수 있는 섀시 균주의 구축은 시스템 대사공학을 통한 균주 개발을 한 단계 더 수월하게 만들어줄 것으로 기대된다.

4. 참고문헌

1. Chae TU, Choi SY, Kim JW, Ko Y-S, Lee SY. Recent advances in systems metabolic engineering tools and strategies. Current Opinion in Biotechnology. 2017 47:67-82.
2. Lee SY, Kim HU. Systems strategies for developing industrial microbial strains. Nature biotechnology. 2015 Oct;33(10):1061.
3. Jang Y-S, Kim B, Shin JH, Choi YJ, Choi S, Song CW, Lee J, Park HG, Lee SY. Bio-based production of C2-C6 platform chemicals. Biotechnol. Bioeng. 2012 Oct 109(10): 2437-2459.
4. Hong SH, Kim JS, Lee SY, In YH, Choi SS, Rih JK, Kim CH, Jeong H, Hur CG, Kim JJ. The genome sequence of the capnophilic rumen bacterium Mannheimia succiniciproducens. Nature biotechnology. 2004 Oct;22(10):1275.
5. Park SJ, Oh YH, Noh W, Kim HY, Shin JH, Lee EG, Lee S, David Y, Baylon MG, Song BK, Jegal J. High-level conversion of L-lysine into 5-aminovalerate that can be used for nylon 6, 5 synthesis. Biotechnology journal. 2014 Oct;9(10):1322-8.
6. Bang J, Lee SY. Assimilation of formic acid and CO2 by engineered Escherichia coli equipped with reconstructed one-carbon assimilation pathways. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018 Oct 2;115(40):E9271-9.
7. Choi HS, Lee SY, Kim TY, Woo HM. In silico identification of gene amplification targets for improvement of lycopene production. Appl. Environ. Microbiol.. 2010 May 15;76(10):3097-105.
8. Park SY, Binkley RM, Kim WJ, Lee MH, Lee SY. Metabolic engineering of Escherichia coli for high-level astaxanthin production with high productivity. Metabolic engineering. 2018 Sep 1;49:105-15.
9. Yang D, Kim WJ, Yoo SM, Choi JH, Ha SH, Lee MH, Lee SY. Repurposing type III polyketide synthase as a malonyl-CoA biosensor for metabolic engineering in bacteria. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018 Oct 2;115(40):9835-44.
10. Zhao XR, Choi KR, Lee SY. Metabolic engineering of Escherichia coli for secretory production of free haem. Nature Catalysis. 2018 Sep;1(9):720.
11. Jang YS, Malaviya A, Lee J, Im JA, Lee SY, Lee J, Eom MH, Cho JH, Seung DY. Metabolic engineering of Clostridium acetobutylicum for the enhanced production of isopropanol-butanol-ethanol fuel mixture. Biotechnology progress. 2013 Jul;29(4):1083-8.
12. Choi YJ, Lee SY. Microbial production of short-chain alkanes. Nature. 2013 Oct;502(7472):571.
13. Kim HM, Chae TU, Choi SY, Kim WJ, Lee SY. Engineering of an oleaginous bacterium for the production of fatty acids and fuels. Nature chemical biology. 2019 Jun 17:1.
14. Jung YK, Kim TY, Park SJ, Lee SY. Metabolic engineering of Escherichia

coli for the production of polylactic acid and its copolymers. Biotechnology and bioengineering. 2010 Jan 1;105(1):161-71.
15. Choi SY, Park SJ, Kim WJ, Yang JE, Lee H, Shin J, Lee SY. One-step fermentative production of poly (lactate-co-glycolate) from carbohydrates in Escherichia coli. Nature biotechnology. 2016 Apr;34(4):435.
16. Yang JE, Park SJ, Kim WJ, Kim HJ, Kim BJ, Lee H, Shin J, Lee SY. One-step fermentative production of aromatic polyesters from glucose by metabolically engineered Escherichia coli strains. Nature communications. 2018 Jan 8;9(1):79.
17. Joo S, Cho IJ, Seo H, Son HF, Sagong HY, Shin TJ, Choi SY, Lee SY, Kim KJ. Structural insight into molecular mechanism of poly (ethylene terephthalate) degradation. Nature communications. 2018 Jan 26;9(1):382.
18. Xia XX, Qian ZG, Lee SY. Comparative proteomic and genetic analyses reveal unidentified mutations in Escherichia coli XL1-blue and DH5α. FEMS microbiology letters. 2011 Jan 1;314(2):119-24.
19. Na D, Yoo SM, Chung H, Park H, Park JH, Lee SY. Metabolic engineering of Escherichia coli using synthetic small regulatory RNAs. Nature biotechnology. 2013 Feb;31(2):170.
20. Yoo SM, Na D, Lee SY. Design and use of synthetic regulatory small RNAs to control gene expression in Escherichia coli. Nature protocols. 2013 Sep;8(9):1694.
21. Noh M, Yoo SM, Yang D, Lee SY. Broad-Spectrum Gene Repression Using Scaffold Engineering of Synthetic sRNAs. ACS synthetic biology.
22. Kim HU, Kim SY, Jeong H, Kim TY, Kim JJ, Choy HE, Yi KY, Rhee JH, Lee SY. Integrative genome-scale metabolic analysis of Vibrio vulnificus for drug targeting and discovery. Molecular systems biology. 2011 Jan 1;7(1).
23. Ryu JY, Kim HU, Lee SY. Deep learning improves prediction of drug-drug and drug-food interactions. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018 May 1;115(18):E4304-11.
24. Hur W, Ryu JY, Kim HU, Hong SW, Lee EB, Lee SY, Yoon SK. Systems approach to characterize the metabolism of liver cancer stem cells expressing CD133. Scientific reports. 2017 Apr 3;7:45557.
25. Kim HU, Charusanti P, Lee SY, Weber T. Metabolic engineering with systems biology tools to optimize production of prokaryotic secondary metabolites. Natural product reports. 2016;33(8):933-41.
26. Kim HU, Ryu JY, Lee JO, Lee SY. A systems approach to traditional oriental medicine. Nature Biotechnology. 2015 Mar;33(3):264.
27. Ryu JY, Kim HU, Lee SY. Deep learning improves prediction of drug-drug and drug-food interactions. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018 May 1;115(18):E4304-11.