

<Metabonome(C & EN, Dec. 2, 66(2002)>

Metabonome(신진대사학)은 약품의 독성이나 유전자 기능에 관한 실제 생체의 정보를 제공한다.

우리는 "OMIC"의 세계에서 살고 있다. genome 및 proteome과 같은 일부 "omes"는 잘 알려져 있으나 그렇지 않은 것들도 있다. 명칭에 있어서 가장 새로운 omes들중의 하나인 metabonome이 생겨났다.

"omics"는 일정한 수준의 생물학적 분자들과 정보의 집합체의 군을 나타내는 접미어이다. 그러므로 genomics는 생체를 구성하고 있는 전체 유전자의 군을 연구하는 분야이고, proteomics는 주어진 조건들에서 발견되는 모든 단백질의 군을 연구하는 분야이다. metabonomics도 별차이가 없다. 그 이름이 의미하는 것처럼 metabonomics는 환경적인 자극이나 유전적 변형에 대한 생체의 완전한 대사반응의 군을 연구하는 분야이다. 어떤 사람들은 커다란 시스템보다는 단일세포 형태의 수준에서 metabonomics라는 용어를 사용한다.

omics는 기본적인 생물학적 연구와 제약 및 의학적 응용을 위한 정보를 제공할 수 있다. 도전에 불만한 것들중의 하나는 다양한 omics로부터 정보를 통합하는 것으로, 실제로 이것은 이제 시작이다. 최근에 systeomics라는 용어가 등장하였는데, 이는 genomics, proteomics, metabonomics의 통합을 나타낸다.

이러한 통합의 목표에도 불구하고 대부분의 과학자들은 이 세분야중 제각기 한 분야에만 집중하고 있는 것이 현실이다.

metabonomics는 그 명칭이 omics중에 가장 최근에 생겼을지도 모르지만, 사실은 가장 오래된 연구분야들 중의 하나이다. 사실상 metabonomics는 생체에서 에너지를 얻고 사용하는 것, 세포성분들을 생합성하는 것, 그리고 노폐물을 분해하는 것등의 대사를 강조하는 전통적인 생화학에서 유래한다.

영국 임페리얼 대학의 생물화학자 Nicholson교수는 metabonomics는 유전정보나 환경적인 요인을 반영하기 때문에 genomic 또는 proteomics보다는 임상과 더욱 밀접한 관계가 있다고 믿고 있다. 같은 학과의 Lindon교수도 genomic와 proteomics는 "omics world"이고 "real world"가 아니라고 말한다. 또한 하고자 하는 것은 유전자 발현의 변화 또는 단백질의 변화가 질병이나 독성과 같은 실제의 상황과 어떠한 관계가 있는지를 밝혀내는 것이다. 독일 뮌헨대학의 의과대학 생화학 유전학의 Roscher교수는 metabonomics는 genomics나 proteomics에 의해 제안된 잠재적인 변화들에 대한 실제의 결과를 보여줄 수 있다고 말한다.

Nicholson교수는 genomic나 proteomics는 대부분의 사람들이 생각하는 것보다 상당히 제한되어 있다고 믿고 있다. 예를들면 유전자나 단백질 발현의 변화들이 최종적인 변화의 결과를 낳는 것은 아니다. 즉, 1개의 유전자나 단백질의 변화는 어디에선가 상쇄될 수 있고 결과적으로 실제의 변화는 없는 것으로 나타날 수 있다. 이러한 점이 항상 유전자들과 단백질들이 갖고 있는 커다란 문제점이며, 이들이 관계된 제어시스템은 세포의 전체적인 생체 항상성 또는 교정 프로세스의 부분이 될 수 있고 반드시 병리학의 한 부분은 아니다. 또한 많은 질병들은 어떤 단계에서 대사의 이상이 있다고 생각되기 때문에 이러한 대사의 이상을 찾는 것이 도전인 것이다. 소변, 혈액, 뇌척수, 또는 단단한 조직등 어떤 것이든 올바른 모체를 찾는 것이 중요하다.

소변은 대부분의 모든 것에 대한 정보를 운반하는데, 이는 (신장이) 최종적인 배설기관이기 때문이고 여기에서 생체 항상성이 유지된다. 소변으로부터 얻을 수 있는 방대한 양의 정보가 있고, 그 안에 있는 수천가지의 대사물들을 분석할 수 있다.

metabonomics 실험들은 생체의 체액 또는 조직의 추출물을 동시에 많은 데이터를 제공할 수 있는 NMR spectroscopy, mass spectrometry, infrared spectroscopy 등의 기술들을 이용하여 분석함으로써 수행된다. 생체검사동안 취한 온전한 조직샘플들도 NMR 기술을 이용하여 분석이 가능하다.

대사물들을 분석해 보면 1,000 달톤보다 작은 분자들이 대부분이다. 이러한 분자량의 범위는 모든 에너지 반응들, 모든 분해 반응들, 그리고 많은 생합성 반응들이 포함됨을 알 수 있다.

Nicholson 교수 연구팀은 주로 NMR을 이용하여 분석을 하는데, 실제로 스펙트럼들이 약간 다를 경우에는 물질을 확인하기가 힘들므로 data mining 및 통계학적 기술을 사용하고 있는데, 이를 잠재진단정보(latent diagnostic information)라 부르고 있다.

metabonomics는 약물을 개발하는데 매우 유용한 것으로 증명이 되었고, 특히 독성시험에 유용하다. 6개의 제약회사들은 COMET(the Consortium on Metabonomic Toxicology)이라 불리는 그룹에 임페리얼대학의 과학자들이 함께 참여하고 있다.

임페리얼대학의 실험실을 토대로 하여 보통 3년간의 프로젝트가 이루어지고 있고, 회사들로부터의 회비는 연구팀을 형성하는데 사용되는데, NMR spectroscopy 사용비와 robotic sampling 장치비, 그리고 4-5명의 박사후 과정의 연구원의 봉급으로 이용되고 있다. Pfizer, Pharmacia, Hoffmann-La Roche, Novo Nordisk, Bristol-Myers Squibb, 그리고 Eli Lilly의 6개 회사가 참여하고 있다.

이러한 아이디어는 약물의 발견 및 개발과정에서 생체내 시험을 하는 단계에서 독물학의 metabonomics에 접근하는 수단으로 이용하는 것이다. 사람들은 약물개발 프로그램에서 문제점을 최소화하기 위해 나중에 부작용을 찾지만, 일단 환자에게 약물을 투여할 때 실패한다면 상당히 비싼 값을 치루게 된다.

COMET팀은 잘 알려진 독성작용을 갖는 모델 성분들의 범위에서 metabonomic 실험들을 수행하고 있다. NMR 스펙트럼은 통계학적 모델들을 사용하여 처리된 데이터베이스로 수집되고 있다. 모든 동물에 대한 취급이나 약물투여는 제약회사에 의해 수행되고, 시료들은 임페리얼대학의 연구팀에 보내진다.

Lindon 교수는 연구팀이 수행하는 프로토콜들이 모든 회사에 걸쳐 일정한지를 확인하는데 오랜시간이 걸렸고, 모든 NMR 및 데이터 프로세싱 프로토콜들을 해결하여 이들을 다시 회사들에 보낼 수 있다고 말한다. 회사의 시료를 임페리얼대학과 회사에서 각각 분석하였을 때 좋은 분석재현성을 나타낸다. 더구나 독소의 영향을 비교할 때 생물학적 차이가 적어서 독소의 투여량에 대한 반응 및 시간에 대한 반응을 여전히 살펴야 한다.

3년간에 걸쳐 COMET은 수 만개의 NMR 스펙트럼을 수집할 것이고 쥐의 소변이나 혈청에 대해 어떤 상태가 정상상태인지 정의하게 될 수 있을 것이다.

metabonomics는 약물발견의 초기단계로부터 임상시험까지의 모든 과정에 있어 제약산업에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 기술은 연구자들이 프로세스의 초기에, 선도물질이 선별되기 전에 조차도, 안전성 데이터를 얻게 해 준다.

소변에 metabonomics를 적용할 때 중요한 장점은 간접적인 검사로 접근한다는 점이다. 한 동물이 독성연구의 전체과정을 거치게 되어 있으며, metabonomic 분석들은 약리학적

모델들에 의한 연구들과 접목될 수 있다.

metabonomics 연구들은 약물성분 그 자체의 대사에 초점을 맞추지 않는다. 사실상 많은 양의 약물 또는 대사물들은 NMR 스펙트럼을 복잡하게 할 수 있다. 이러한 기술은 어떤 성분의 독성 또는 효능에 대한 생리학적 반응을 측정하는 것이다. 이것은 수백 또는 수천의 내생적인 생물 분자들을 측정함으로써, 독성 또는 효능의 현저한 특징이 있는 그러한 내생적인 생물 분자들의 일정한 경향을 찾는 것이다. 이러한 일정한 경향을 갖는 biomarker(생체지표)는 단일 분자보다는 여러 분자들의 다양성들이 biomarker를 구성하는데, 이것은 새로운 방법의 사고이다.

Pfizer의 한 연구자는 metabonomics는 약물 개발 공정을 가속화 시킬 것이지만, 아마도 단일 성분들에 대한 것은 아닐 것이라고 말한다. 이들은 현재 공정의 초기에 문제가 있는 성분들을 제거할 수 있는 기술을 찾고 있으며, 성분들에 대해 독물학의 전통적인 연구들에 의존하는 시간낭비를 하지 않을 것이라고 말한다. 예를들면 Pfizer는 metabonomics를 이용하여 혈관의 염증을 시험하고 있다. 이러한 질환은 약물개발에 있어서 매우 어려운 일인데, 이에 접근할 수 있는 유일한 방법은 동물들의 혈관을 채취해 검사해야 하기 때문이다. 그러나 metabonomics를 이용하면 간접적으로 소변을 통해 찾아낼 수 있다.

영국 맨체스터대학 생물과학부 Oliver교수는 metabonomics를 이용하여 유전자 기능들을 밝혀내고 있다. 대사물들은 유전자들이나 단백질들 숫자보다는 훨씬 적기 때문에 mRNA나 단백질처럼 지놈과 직접적으로 연관이 있지는 않다. 이 연구팀은 FANCY(functional analysis by co-response in yeast)라는 방법을 이용하고 있는데, 기능이 알려진 유전자들을 이용하여 알려지지 않은 유전자들의 기능을 밝히고 있다. 만약 2개의 돌연변이체들 (하나의 기능이 알려진 유전자를 삭제하고, 다른 하나는 기능이 알려지지 않은 유전자를 삭제한다)의 대사물을 분석했을 때 비슷한 반응을 보여준다면 2개의 유전자들은 같은 pathway를 수행한다. 예를들면 6-phosphofructo-2-kinase라는 같은 효소를 인코딩하는 2개의 yeast 유전자인 PFK26과 PFK27을 각각 삭제시켰을 때 metabonomic 분석에 있어 비슷한 변화들을 보여주고 있다. 이러한 방법을 알려지지 않은 기능들을 갖는 유전자들에 응용하려면 infrared spectroscopy, mass spectrometry, NMR spectroscopy와 같은 광범위한 방법으로부터 얻는 많은 데이터의 분석이 필요하다.

비록 NMR spectroscopy가 metabonomics에 있어서 가장 널리 알려진 기술이지만, 이 기술이 연구자들이 이용하는 유일한 방법은 아니다. 어떤 종류의 분석 기술이 동시에 많은 측정을 할 수 있다면, 다시 말하면 biomarker가 확인되어 직접적인 생물분자의 정보를 줄 수 있다면 metabonomics를 위해 사용될 수 있다. Lindon교수팀은 다른 연구팀들과 마찬가지로 metabonomics를 위해 mass spectrometry를 이용하는데, 이 두 기술들은 상호보완적이다. NMR기술은 초기에 biomarker를 발견하는 우수한 방법이고, 이 biomarker를 발견한 후에는 mass spectrometry와 연결하여 임상에 응용이 가능할 것이다.

독일 뮌헨대학의 의과대학 생화학 유전학의 Roscher교수는 비용의 잇점 때문에 mass spectrometry에 중점을 두고 있다. 이 연구팀은 독일의 Bavaria지역에서 태어나는 아기들의 대사이상(metabolic disorder)을 스크리닝하는 프로그램에 관계하고 있다. 이 연구팀은 한 기술에 의해 동시에 30가지의 대사이상을 분석할 수 있다. mass spectrometry는 감도가 상당히 좋고 시료준비가 간단하다. 예를들면 여과지에 건조된 혈액시료들을 간단히 편지 봉투에 넣어 어디에서나 연구소로 보내지면 분석이 가능하다. 감도는 특히 중요한데, 혈액 속에 원하는 대사물이 낮은 농도로 존재하기 때문이다. 이러한 대사물들은 소변에 훨씬 많

이 존재하지만 소변은 이 기술에 의해 스크리닝 목적으로는 사용하기는 매우 어렵다.

일정한 경향을 찾는 다른 metabonomics와는 달리 이 연구팀은 초기진단에 의해 방지할 수 있는 알려진 질환을 감지해주는 특정한 biomarker에 집중하고 있다. metabonomics는 지노믹스나 프로테오믹스 시험보다 비용이 훨씬 적게 들고, 이 연구팀은 metabonomics를 스크리닝 방법으로 이용하고 있다. 따라서 처음에 metabonomics를 효율적인 스크리닝 과정으로 사용하여 일정한 병리학적인 경향이 보인다면, 훨씬 비싸고 시간이 많이 소모되는 지노믹스나 프로테오믹스에 의해 확인하는 것이 좋을 것이다.

케임브리지대학의 의학과 Grainger박사는 metabonomics를 사용하여 동맥이 좁아지는 병인 관 상동맥질환(coronary artery disease)의 진단을 돕고 치료한다. metabonomics의 다른 많은 분야에서와 같이 Grainger박사도 임페리얼대학의 연구팀과 공동연구를 하고 있다.

저밀도 및 고밀도 지방단백질, 트리글리세리드, 포도당 등 많은 다양한 대사물들이 관 상동맥질환과 관계가 있다. 많은 범위의 biomarker들이 존재하지만 개인의 진단을 하는 데는 유용하지 못하다. 따라서 이 질환과 관계된 일정한 경향을 찾기 위해 많은 다양한 데이터를 수집하고 있다. 우선 1차원 NMR로 시작했는데, 이 방법이 충분하다면 굳이 더 복잡한 방법을 이용할 필요는 없다고 말한다. 임상진단에 유용하게 이용되려면 스펙트럼이 개인에 대한 특정한 정보를 포함해야 하고 시간적으로 안정해야 한다. 예를들면 포도당이나 다른 당들의 농도가 다른 대사물들보다 더 변화하기 쉽기 때문에 시간적으로 변화하는 것은 놀라운 일은 아니다. 스펙트럼은 이러한 변화를 포함하고 있고, 이러한 변화들은 식생활이나 환경에 의한 것 같지는 않고 유전적인 것일 수 있기 때문에 지노믹스와 metabonomics는 서로 겹치는 정보를 갖고 접근해야 한다. 이러한 의구심을 시험하기 위해 쌍둥이에 대해 metabonomics연구를 수행하였다. 데이터의 모델링은 대사물 분석에 있어서 다양성이 유전적인 요인에 의한 것이 아니라는 사실을 나타내었다. 이러한 대사물에 대한 분석은 갓난아기 또는 태아에게도 수행되어야 할지 모른다. metabonomic과 유전적 다양성(예를들면, single-nucleotide polymorphisms(SNPs))은 직각관계에 있을지도 모른다.

metabonomic가 성공적으로 관 상동맥질환을 진단할 수 있다는 것을 보이기 위해 100명의 환자들에 대해 연구를 하였다. 모든 환자들은 같은 증상을 갖고 있었고, 모든 시료들은 혈관조영술(angiography)을 준비하고 있을 때 취했다. NMR 스펙트럼의 주요한 성분들의 분석이 실제로 이루어지기 전에 심질환과 관계없이 변화를 일으킬 수 있는 가장 큰 시그널을 제거하기 위해 교정이 필수적이다. 이들은 시그널 교정을 사용했기 때문에 특히 데이터가 적합하게 처리되었는지를 확인하기 위해 이 방법의 예측능력을 입증하는 것이 중요하다. 이 연구팀은 metabonomics를 MAGICAD(metabonomic and genomic investigation of coronary artery disease)라 불리는 더 큰 임상연구에 이용하려고 준비하고 있다. 이와같이 metabonomics와 지노믹스의 조화는 둘 중에 한가지만을 이용하는 것보다 훨씬 더 좋은 결과를 줄 것으로 기대된다. 3,650명의 환자들을 이용하는 이 연구는 2004년 중반쯤에 완성될 것이다.

이러한 예들은 metabonomics분야가 실제로 omic의 세계와 실제의 상황사이에 다리역할을 확립하고 있다는 것을 보여준다. 이것은 또한 병원에서 질환의 진단을 돕고 약물발견 및 개발에 있어 전체 약물개발 공정을 단축할 수 있는 좋은 방법으로 기대된다.

