

레이더 생물공학기술을 이용한 무공해 신농약 및 무독성 신의약 개발전망



제 2 회 신농약창출 세미나가 지난 10월 7일 한국신농약개발 연구조합과 한국화학연구소 공동주관으로 전경련회관 중회의실에서 개최되었다. 이날 세미나에서는 「생물공학기술을 이용한 무공해 신농약 및 무독성 신의약 개발전망」(복성해 박사·한국화학연구소), 「농약의 출원 현황과 기업의 대응」(정훈 심사관·특허청) 및 「최근 제초제 개발동향」(유용걸 실장·한국화학연구소) 등 3 편의 주제발표가 있었는데, 그중 복성해 박사의 발표내용을 간추려 소개한다. (편집자 註)

미생물자원 탐색 통한
신물질창출 가능성무한

한국도
선진국추월 잠재력있어

1. 신물질 창출 연구에서의 생물공학의 역할

문명의 발달과 더불어 인류의 생활은 풍요로워져 왔고 보다 많은 사람들이 행복한 삶을 누릴 수 있게 되었다. 이러한 풍요로운 생활을 가능케 해준 원동력중에는 정밀 화학공업의 역할이 지대하다고 할 수 있으니 특히 우리들의 건강유지

및 의식주 생활개선에 정밀화학 공업은 커다란 공헌을 해왔다.

어려운 국면맞은 신물질 창출연구

정밀화학 공업의 역사를 돌이켜 보면 그 발전의 원동력이 40~50여 년전에 활발히 진행되었던 새로운 화학물질들의 발견 및 연구개발에서 비롯되었음을 쉽게 알 수 있다. 1920~1930년대로부터 특히 구미에서 활발했던 신물질들의 발견은 석유화학과 관련된 각종 유기화학 물질들의 발견, 유도체합성, 중합체 합성 등을 거쳐 꽃을 피웠으며 일부의 화학물질들은 동물, 식물, 혹은 미생물로부터 추출되었다. 따라서 현재 중요한 정밀화학 제품들의 대부분은 구미 연구진들에 의해 독점 생산되었다. 그렇지만 이러한 신물질 창출연구는 현재 어려운 국면에 들어와 있는데 그 근본 이유는 새로운 구조의 전구물질(lead compound)들의 재고가 바닥이 나가고 있기 때문이다.

앞으로 신물질 창출에 의한 인류 후생복지 증진을 가능케 해줄 몇몇 분야를 살펴보면 농학, 의학, 식품산업 등을 포함하여 새로운 무독성 물질의 탐색이 요구되고 있으며 이들은 새로운 항암제, 항바이러스제, 항세균제, 항진균제, 면역증진제, 면역강화제, 효소억제제 등의 의약품, 제초제, 살균제, 식물생장조절



■ 한국화학연구소 복성해 박사

제, 비료, 동물치료제, 동물생장촉진제 등 농업관련 제품, 식품첨가제, 식품소재, 향료, 색소 등 식품관련 소재들을 들 수 있다.

신물질창출 연구방법 4가지

현재 의약 및 농약의 세계시장 규모는 약 1,200억불에 이르고 있으며 이들 분야는 년평균 10%에 가까운 고도성장을 유지할 것으로 전망된다. 앞에서 언급한 바와 같이 현재 새로운 전구물질들의 발견이 급히 요청되고 있는데 이러한 역할을 어느 분야의 연구를 통해서 성취하는 것이 가장 효율적이 될 수 있을 까를 검토해 볼 필요가 있다. 신물질 창출연구 방법을 검토해 보면 크게 네 가지로 분류할 수 있는데 이들은

유기합성방법, 유전공학기법, 미생물탐색을 통한 방법, 동식물체로부터 추출하는 방법 등이다.

정밀화학 제품시장의 주종을 이루는 물질들은 대개 분자량이 작은 물질들이었고 앞으로도 변함이 없을 것으로 예측된다. 또한 분자량이 작은 물질들은 생체내에서의 운반 및 침투가 용이하여 세포속에 들어가서 약리작용을 나타내는데 효율성이 높다.

유전공학기술에 의해 나올 수 있는 물질들은 대개 분자량이 큰 단백질 구조인 것이 많고 특수효소, 호르몬, 진단시약등 특수분야의 물질들에 한정되는 경향이 있으며 따라서 그 시장규모도 비교적 작은 편이다. 그러나 최근 유전공학기술의 영향이 광범위하게 활용될 것으로 기대하는 사람이 많기 때문에 신물질 창출에 대한 기대도 그만큼 컸던 것이 사실이지만 현실적으로는 그렇지 못할 것으로 예측된다.

유기합성기술은 신물질 창출에 커다란 공헌을 해왔다. 비교적 간단한 구조의 물질을 경제적으로 생산할 수 있는 기술을 부여할 수 있기 때문이다. 여기에서 한가지 생각해볼 문제는 과연 유기합성에 의해 진정으로 새로운 분자구조의 물질을 설계해서 유용한 물질을 쉽게 개발할 수 있을까 하는 것이다.

동식물 세포들은 새로운 물질들

을 생산해낼 수 있고, 또한 앞으로 천연물 전구물질들의 공급처가 될 것으로 믿지만, 그들 또한 비교적 간단한 구조의 물질을 생산하거나 각종물질의 다양성에 한계가 있는 경우가 많다.

미생물로 부터 신규 유용물질을 탐색하는 분야의 가장 큰 특징으로서 는 우리가 지금까지 발견하지 못했던 많은 새로운 물질타입들을 발견할 수 있는데 있다. 따라서 미생물자원을 이용한 신물질 탐색은 다양한 전구물질들을 창출할 수 있는데 효율적일 수 있으며 이를 이용한 정밀화학(유기합성) 공업의 제 2차 도약을 위한 발판의 구실을 할것으로 예측된다.

먼저 목표물질과 시장 연구해야

생물공학기술을 이용한 신물질 창출의 개요를 먼저 살펴본 후에 미생물탐색을 통한 신물질창출 전망, 신물질창출 방법, 그리고 스크리닝 전략 등을 논의하고자 한다. 생물공학이란 광범위한 뜻을 포함하고 있지만 그 근간이 되어온 학문은 발효미생물학(응용미생물학) 및 생물화학공학 이라고 볼 수 있다. 이러한 기술을 이용해서 새로운 물질 및 공정을 창출해 내는 학문이 생물공학이다.

생물공학기술을 이용한 신물질 창출을 계획함에 있어서는 우선 가

능성이 있는 목표물질과 시장을 연구해야 한다. 그리고 그 실현가능성을 우선 검토한후 연구개발, 파이러트 공장규모 연구, 그리고 공장설계 등에 들어가게 된다. 첫째는, 새로운 개발 아이디어를 창출해야 하며 이에에는 각분야 전문가의 협조가 요청된다. 일단 정해진 물질이나 공정은 균주(미생물) 개발, 발효, 정제, 조제, 독성, 임상 등의 연구를 통해 제품화해가는 것이다.

생물공학을 이용한 신물질 창출에 있어어도 유기합성에 의한 신물질 창출에 필요한 거의 모든 연구조직이 필요할 뿐 아니라 미생물 자원의 탐색, 발효, 정제 등의 새로운 기술이 더 필요하다. 유기합성 연구 그룹과의 공동연구는 필수적이다. 신물질 개발에는 각종 연구조직 예컨대 독성시험, 효능시험, 분석연구 등의 협조가 필수적이다.

무독성, 무공해 전구물질 창출시도

미생물자원 탐색을 통한 신물질 개발에 필수적인 전략기술은 새로운 유용한 미생물의 분리 및 보존법, 생리활성을 이용해서 신물질의 존재를 규명하는 활성검색법, 신물질의 분리, 정제, 구조결정법, 신물질의 독성 및 효능을 평가하는 기술 등으로 대별할 수 있다(표 1).

새로운 물질의 탐색을 위해 최근 선진국들은 어떻게 전략을 짜고 있

을까? 최근에 일본, 아주 최근에는 미국, 유럽 등의 대규모 산업체에서는 각종 곰팡이, 버섯, 토양미생물, 해양미생물 등을 수집하고 있으며 해조류, 식물체, 동물, 어류 등에서 신물질 추출을 시도하고 있다. 이들은 주로 무독성, 무공해 가능성을 줄수 있는 전구물질들을 과학적이고 선택적인 방법으로 창출하고자 노력하고 있다. 일단 신물질구조의 물질이 얻어지면 가능성 물질의 유기합성을 시도하거나 천연물 자체의 유도체 생산을 시도한다. 특히 신규 항암제, 항바이러스제, 항진균제, 면역증진제, 무공해 농약 등에 관심을 보이고 있다.

2. 미생물 탐색을 통한 신물질 창출전망

미생물이 생산할 수 있는 천연화학 물질의 탐색이 큰 각광을 받기 시작한 것은 1929년 영국의 의학자 Fleming의 Penicillin G 발견에서 비롯된다. 그후 활발한 연구를 거쳐 각종 항생물질들이 개발되었지만 다른 물질 타입에 대한 연구는 부진한 상태였다. 그러나 최근에는 각종 새로운 약리활성 물질등 다양한 물질들이 미생물에 의해 생산되는 것이 알려지고 있다.

신물질 탐색에 한국도 가능성 커

이 분야의 성공을 위해서는 분자

(표 1) 신물질 탐색에 필요한 필수 전략기술 분야

연구 분야	육성이 요망되는 기술개발 분야
1. 미생물 탐색 및 분리법	<ul style="list-style-type: none"> • 전 세계 생태계 토양의 수집 및 보관 체계 수립 • 각종 토양미생물 분리법 수립 • 미량배양법 연구
2. 활성 검색법	<ul style="list-style-type: none"> • 선택적 스크리닝법 개발 <ul style="list-style-type: none"> - 효소학적 - 생화학/ 화학적 - 생리작용 - 약리작용 • 미량분석기기의 자동화법 개발을 통한 스크리닝의 자동화 시스템 개발
3. 신물질 분리, 정제, 구조결정법	<ul style="list-style-type: none"> • 생리활성물질 대량생산법 및 시설 • 생리활성물질 미량분석법 • 생리활성물질의 구조결정법 • 생리활성물질의 구조변형법 • 기존 생리활성물질의 물리, 화학 및 생물학적인 Data의 전산화 기술
4. 신물질 평가기술	<ul style="list-style-type: none"> • 생체 유효성 검정(약리활성) • 독성실험법 • 임상실험법

생물학 기술의 필요성 이전에 의학을 공부하고 학문연구에 종사하는 많은 연구인력이 절실히 요청된다.

이들의 연구결과에서 질병대사 작용기작을 알게되고 이의 예방을 위한 신약개발 아이디어가 나오게 되어있다. 특히 미국은 이 분야에서 오랫동안 다른 나라에 앞서갈 것임에 틀림없는데 그 이유는 막대한 연구비가 기초의학 관련연구에 투입되어 왔기 때문이다.

현재 미생물 자원탐색에 의한 신

물질 창출은 일본이 세계에서 선두를 달리고 있다. 이 분야의 연구는 많은 시간과 공동노력, 인내력 등이 필요하고 컴퓨터등 기계에 의해 쉽게 해결되지 않는 분야이다. 따라서 앞으로 일본의 뒤를 이어 이 분야의 개발이 가능한 국가로는 한국, 대만, 중국 등을 들수 있으며 미국이나 유럽에서는 이 분야의 경쟁이 힘들 것으로 전망된다. 따라서 미생물자원 탐색을 통한 신물질 탐색은 한국에서도 국제경쟁력을

키워볼 충분한 가치가 있는 연구전략이라고 할 수 있다.

자연계에 존재하는 미생물들은 거의 연구되지 않은 상태에 있고 겨우 1% 미만의 미생물들을 우리가 알고 있다고 추측하고 있다. 따라서 앞으로 수백만종의 미개발된 미생물군으로부터 각종 신물질이 개발될 것이 틀림없으며 밑에 기술한 것같이 각종 항생물질, 약리활성 물질, 면역작용, 바이러스, 암치료에 필요한 물질들이 개발될 것이며 이들은 유용한 의약, 농약 등으로 개발될 것이다. 미생물이 생산할 수 있는 각종 물질 타입들은 실로 다양하다고 할 수 있다. 지금까지 밝혀진 10,000여종의 항생균 항생물질 외에도 각종 약리활성 물질들이 밝혀지고 있으며, 항진균 항생물질, 항바이러스 물질, 항암물질, 농작물 보호제 그리고 동물보호제들을 들 수 있다.

3. 미생물 탐색을 통한 신물질 창출방법

지금까지 연구된 결과를 토대로 분석해 보면 표 2에서 볼 수 있듯이 많은 수의 유용한 천연 화학물질들이 토양 방선균에 의해서 생산된 것이 사실이다. 예컨대 지금까지 알려진 항생물질이 10,000여종이 넘는데 이중 반정도는 토양 방선균에 의해서 생산되고 있다. 또한 토

양 방선균들은 다양한 미생물 2차 산물들을 생산하는 것으로 알려지고 있을 뿐 아니라 최근에 밝혀지고 있는 바에 의하면 수많은 약리활성 물질을 생산하는 것으로 알려지고 있다. 따라서 방선균의 집중적인 분리, 배양 그리고 스크리닝을 통한 신물질들의 탐색이 다른 미생물군의 연구보다 우선 되어야 할 것으로 생각된다.

〈표 2〉 지금까지 알려진 항생물질

생산균주	알려진 숫자	비율(%)
세 균	950	9
방사선균	4,600	43
곰팡이	1,600	15
이끼류	100	1
Algae	250	2
고등식물	2,500	23
고등동물	700	7
총 계	10,700	100

균주분리 배양후 신물질 여부검토

생리활성 물질의 탐색에 있어서 가장 중요한 역할을 하는 것은 활성검색 시스템의 개발이라고 볼 수 있으며 여러가지 다양한 생리활성들을 선별적으로 검색할 수 있는 기술개발이 성공의 열쇠를 쥐고 있다고 할 수 있다. 다음으로 중요한 핵심기술은 다양한 미생물군 중에서 지금까지 발견하지 못한 새로운 미생물을 탐색 발견하는 기술 및

그들이 생산해 내는 유용물질의 분리, 정제 및 구조결정을 하는 기술이다.

우선 첫단계로서는 다양한 미생물 생태계 및 niche에서 가장 유용한 미생물을 분리, 배양, 보존하는 방법의 확립이다. 이를 위해서는 균주분리용 시료의 수집이 필요한데 가장 보편적으로 많이 이용하는 방법은 토양 sample들로부터 균주를 분리해 내는 방법이다. 시료를 채취하면 일부는 즉시 검사하고 일부는 냉동하거나 저온(4℃)에 보관하고 일부는 air-Drying 한다. 시료를 수집한 후 시료로부터 미생물들을 분리해 내는데 우선 전처리를 하여 경제적인 방법으로 소기의 목적을 달성하는데 도움받을 수 있다.

스크리닝법의 개발이 가장 중요

균주분리가 끝난 후에는 각종 미생물들이 어떤 유용물질을 생산하는가 검정하여야 한다. 이를 위해서 경제적이고 간편한 배양방법을 결정하여야 하는데 크게는 액체배양법과 고체배양법으로 대별할 수 있다. 액체배양법의 잇점은 많은 경우 미생물이 유용물질을 액체배지에서 보다 더 잘 생산하고 생산된 물질의 검색이 액체상에 들어있을때 더욱 용이하다는 것이다. 고체배양법은 미생물을 고체한천

배지에 배양하여 시험용균에 옮겨서 유용물질 생산 유무를 결정하는 방법이다.

각종 미생물들을 분리 배양한 뒤에는 이들이 어떠한 유용한 물질을 생산하는지 검색할 필요가 있다. 이러한 일들을 경제적으로 해결할 수 있으나 없느냐가 스크리닝 작업의 성패를 좌우하는 경우가 많다.

상기 요건을 충족시키기 위해서는 신속하고, 또한 대량을 짧은 시간내에 처리할 수 있어야 하고, 특히 선택적인 검색법을 통해 우리가 찾는 유용 물질만 쉽게 검출할 수 있는 시스템의 개발이 필요하고 많은 경우 자동화시스템을 활용하여 많은 데이터를 짧은 시간내에 처리할 필요성이 요구된다.

미생물들이 유용물질을 생산한다는 것이 검색법을 통해서 확인된 경우 이러한 유용물질(예, 항생물질 등)을 미생물 대량배양법을 통해 생산하고 분리 정제한 후 신물질인지의 여부를 검토해야 한다. 특히 기존의 알려진 물질들에 대한 모든 데이터가 컴퓨터 프로그램에 들어 있으면 발전한 물질이 신물질인지 가려내는데 큰 도움이 된다.

지금까지 살펴본 스크리닝 과정에 있어서 가장 중요한 것들을 요약하면 대개 셋으로 구분할 수 있다.

제일 중요한 것은 선택적, 목표

지향적인 스크리닝(검색법)법의 개발이며, 다음은 신규 유용미생물의 탐색, 발견법 그리고 미지의 신물질의 분리, 정제, 동정, 구조결정 기술이라고 할 수 있다.

4. 신물질 스크리닝 전략

앞에서는 대략 미생물의 분리, 발효, 분리정제, 구조결정 등의 과정을 간단히 살펴보았다. 신물질 탐색을 효율적으로 수행하기 위한 전략은 성공적인 신물질 개발의 첫째 관문이다. 최근까지는 전통적인 방법으로 많은 수의 미생물을 분리하고 실험하는 몰량위주의 연구를 해왔지만 최근에 들어와서는 각종 분석기기의 발달 및 컴퓨터시스템의 개발, 그리고 분자생물학 기술의 개발을 통한 선택적인 검색법을 통해 정교한 스크리닝법들이 시도되고 있으며 이들은 무공해, 무독성 의약 및 농약의 개발에 희망을 던져주고 있다. 새로운 시도들의 주된 전략은 대개 병원미생물에만 특수하게 존재하는 생체구조의 파괴를 시도하거나, 그들의 생활사에 꼭 필요한 특수 target을 선택적으로 파괴함으로써 생체에는 독성이 약한 약을 개발하는데

있다. 몇몇 시도되어온 전략들 예로 들면 무독성 β -lactam-물질 스크리닝에서 세균의 세포벽 합성을 저해하는 물질을 효소저해 assay를 써서 발견했고, 농업용 항진균 물질 개발에서 포자발아억제, 혹은 세포벽합성 저해제 탐색을 시도했다.

5. 결 론

앞에서 살펴본 것과 같이 생물공학 기술은 유용한 신물질 창출에 선도적인 역할을 할 수 있다고 볼 수 있으며, 특히 미생물자원 탐색을 통한 신물질 창출 가능성은 무한하다고 할 수 있다. 현재 우리나라는 1987년도에 도입된 국제물질 특허법 때문에 우리 고유의 독창적인 신물질 개발기술이 성공되지 않으면 앞으로 커다란 곤란에 당면할 것으로 생각되며 새로운 전구물질(lead compound) 개발의 필요성이 절실하다. 미생물자원 탐색을 통한 신규 천연물질의 개발은 유기화학 공업에 제2의 도약의 전기를 마련할 것이 틀림없으며 앞으로 이 분야에서 잘 연구하면 한국도 선진국을 추월할 수 있는 잠재력을 가지고 있다.