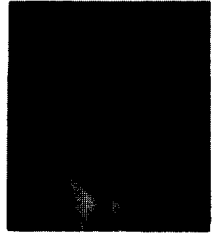


기능성 단백질 개량기술

유전공학연구소 김길룡 · 함경수



1. 연구의 필요성

단백질이란 특이성을 가지고 있는 생화학적 반응을 촉매하며 모든 세포와 조직에서 구조적요소일 뿐 아니라 인식 및 조절 등의 모든 생명과정에서 중추적 역할을 담당하는 물질이다.

지난 40여년 동안 단백질의 구조와 기능에 관한 연구가 활발히 진행되어 왔으며 이 분야에 대한 커다란 발전을 가져왔다. 예를들면 1950년대 초 인슐린의 아미노산 서열이 보고되었고, 60년 myoglobin의 3차구조가 밝혀졌으며 그 이외 많은 단백질의 구조가 밝혀졌다. 또한 단백질의 기능에 관련된 특정 아미노산의 역할을 결정할 수 있는 다양한 방법들도 개발되어 왔다.

최근 신기능을 가진 단백질의 설계와 창출에 가장 눈부신 기여를 한 기술로 유전자재조합기술을 들 수 있다. 이 기술의 덕분으로 아미노산 잔기의 치환, 삭제, 혹은 삽입(insertion) 등과 같은 단백질의 아미노산 서열의 임의변경은 물론, hybrid 단백질의 제조 및 새로운 단백질을 위한 유전자재조합까지도 가능케 되었다. 뿐만아니라 이와 같은 기술은 의학적, 산업적으로도 응용되어 여러 중요한 단백질 혹은 펩타이드의 대량생산에 기여하였다.

위에서 서술한 단백질공학기술은 의약품을 포함한 신기능성 단백질의 창제 및 생산에 가장 중요한 핵심기술이나 국내기술수준이 선진국과 비교할 때 상대적으로 매우 낮은 실정이고 선진국의 특허보호 등으로 기술이전 또한 용이치 않다. 따라서 범국가적 차원의 지원으로 국내에서의 독자적 개발이 절실한 상황이다.

단백질 공학기술개발과 응용의 모델로서 의약품 중에서도 국민보건 향상과 직접적인 상관관계가 있는 백신과 면역치료제의 개발기술연구는 경제, 사회, 그리고 기술적 측면에서 매우 중요하며, 성공적으로 수행되어 간다면 매우 낮은 수준의 국내 단백질공학기술 자체의 발전은 물론 타의약품개발에 대한 기술적 파급효과도 매우 클 것으로 전망된다.

2. 연구동향

1) 국내 산·학·연 기술개발 동향

먼저 국내의 산·학·연 기술개발 동향을 살펴보면 전반적으로 단백질공학 관련기술이 도입단계에 있으며 KIST 유전공학연구소를 비롯한 대부분의 기업연구소와 대학 등에서 의학적, 산업적으로 중요한 단백질에 관한 단백질공학 기술연구가 초기적이나 활발히 진행되고 있다. 관련기술 중 유전자재조합 기술은 상대적으로 나은편에 있다고 할 수 있다.

예를들어 백신의 경우 혈장백신이 주류를 이루고 있으나 원료의 제한성, 불활성화등의 문제점을 해결하기 위하여 유전자재조합 백신개발에 많은 투자를 하고 있는 실정이다. 몇몇 기업의 경우 자체개발 중이거나 자체개발 혹은 외국의 기술을 도입하여 제품을 생산하고 있다. 그러나 원료를 도입해 합작생산, 판매하는 기업도 있다.

그밖에 몇몇 기업을 중심으로 Tissue plasminogen activator, Urokinase 등 혈전용해제가 개발중에 있으며, γ -interferon, phenylalanine, 각종 진단시약 등을 최근의 주요 신기능 생물소재 제품으로 들 수

있다.

출연연구소의 경우 KIST 유전공학연구소를 중심으로 IL-2생산, pre-S2를 이용한 B형 간염백신개발 연구, 키메라 그리고 인간화 항체생산기술 연구, 항혈전 Hirudine, 빙핵활성단백질, BCG-이용 생균백신 개발기초연구 등이 활발히 진행중에 있다.

또한 서울대, 연세대, KAIST 등등 대학의 경우도 단백질공학 관련연구가 활발히 진행중이며 세계용 효소, 단백질구조와 기능 기초연구, GM-CSF 등등의 기초기반연구가 진행중이다.

2) 선진국 기술개발동향

<미국>

1988년 생명공학 경쟁조정법을 통과시킴으로써 본격적인 생명공학 진흥정책을 추진하게 되었고 산학협동이 점차 강화되고 있으며 기존 대기업들, Eli Lilly, Dupont, Monsanto 등이 기초, 응용연구 및 산업화에 이르는 일련의 기술개발을 주도하고 있다.

대표적인 기술개발 사례로 B형 간염백신, 파립구-거식구 콜로니 자극인자(GM-CSF), 세계 첨가용 가수분해효소 등을 들 수 있다. B형 간염백신의 경우 1980년 초부터 유전자재조합 백신이 개발되어 사용되고 있으며 Smith Kline Beecham사의 재조합백신 Engerix B가 시판 중이다. GM-CSF는 조혈작용의 조절인자로 백혈구과소증, 재생불량성빈혈, 백혈병 등의 질병에 필요한 것으로 1980년 후반부터 유전자재조합 기술을 이용한 대량생산의 노력이 현재 Cetus, Genetics Institute, Immunex사 등을 중심으로 진행중이다. 세계 첨가용 가수분해효소는 Genetech사가 단백질공학기술을 이용, 대량생산하고 있다. 또한 Spider Silk에 대한 단백질화학 및 공학기반 연구가 대학 및 산업체에서 활발히 진행되고 있다.

<일본>

1930년대 부터 국가적 중점육성 산업기술의 하나로 생명공학 관련기술 육성책을 펴왔으며, 특히 차세대 주요산업 제품기술의 하나로 생물소재를 선정, 집중육성하고 있다.

대표적인 기술개발 사례로 Erythropoietin(Epo), Tissue Plasminogen Activator(TPA) 등을 들 수 있다. Epo는 조혈기능의 홀몬으로 만성신부전증 환자의 빈혈치료제로 사용할 수 있는데 유전자재조합

기술에 의한 생산으로 1990년 부터 시판하고 있다. TPA는 급성심조경색시 관상동맥의 혈전용해제로 미국 Genetech사의 도입기술로 제조하여 시판예정이다. 그밖에 1980년 후반부터 유전공학기술을 이용해 α -interferon, β -interferon, B형 간염백신 등이 시판되고 있다.

<유럽>

유럽공동체 위원회는 생명공학을 유럽의 향후 경제발전에 중요한 기술로 인식하고 생물산업의 국제경쟁력 강화를 위한 정책제언을 채택하였고 생명공학에 대한 지원프로그램을 마련하였다.

대표적인 연구사례로는 독일의 GBF, 덴마크의 Novo 등의 연구기관과 기업에서 단백질공학 기술을 이용한 신세제효소 등의 중점개발을 들 수 있으며 Novo사의 경우 1988년 저온, 지방용해 세탁용효소 lipolase의 산업화를 비롯, 단백질공학에 의해 개선된 세제용 protease(Durazyme)을 1990년에 산업화 하였다.

3. 연구전망

현재 본 중과제에는 8개의 소과제가 있으며 7개의 위탁과제가 있다. 먼저 소과제를 소개하자면 합성 펩타이드 백신개발기술연구, 합성펩타이드의 항원성 및 면역원성 연구, 펩타이드 이용 다기능 백신개발 기술연구, 인간화된 항체개발기술연구, 재조합항체의 대량생산기술연구, 생복합면역백신 개발기술연구, T-임파세포 활성화유도 면역치료제개발연구(I), (II) 등이 있다.

전체적인 중과제로 볼때 현 기술상태의 취약성, 즉 기능성단백질의 효율적인 생체내 전달체제 기술, 고차구조연구, 항원 및 항체구조의 modelling, 그리고 독성, 전임상 및 임상실험의 체계 미비 등의 보완 및 극복이 성공적 과제수행의 관건으로 볼 수 있다. 위의 취약성들이 해결된다면 기능성단백질의 구조와 기능관계연구 정립은 물론 생의약품개발에 커다란 진전이 있으리라 전망된다.

먼저 소과제별 연구전망을 보기로 한다. 첫째 합성펩타이드 관련 백신개발기술연구의 경우 항원성과 면역원성을 증진시킬 수 있는 합성펩타이드 제조가 우선이며, 효과적인 면역성 adjuvants의 개발이 시급한 실정이다. 좌우간 합성펩타이드 백신은 기존의

혈장백신과 유전자재조합백신의 문제점들을 해결 및 보완해 줄 수 있는 차세대백신으로 성공적으로 수행되어 진다면 AIDS, 인플루엔자 및 암 등을 예방할 수 있는 백신개발에도 누적된 연구결과의 활용이 가능할 것이다.

펩타이드 이용 다기능 백신개발연구의 경우 변이가 심한 표면부위가 epitope일 가능성이 높기 때문에 어느 특정 type의 바이러스 clone만으로는 백신개발이 불가능하다. 따라서 가능한 많은 수의 바이러스 유전자서열을 비교분석하여 공통성이 높은 면역의 epitope을 선정하며 그 후보물질을 백신으로 결정하는데 많은 연구가 필요하리라 전망된다.

항체 관련 개발기술연구의 경우 현 대상과제는 B형 간염바이러스의 표면항원들에 대한 인간화된 항체의 생산기술이므로, 이 항체들을 생산하면 국내의 B형 간염바이러스의 감염예방 및 치료용도의 post-exposure prophylaxis에 이용되어, B형 간염바이러스의 보균자 수를 줄이고 HBV감염으로 인한 간의 이식수술 결과에 대한 성공률을 높일 수 있다. 이 기술의 대상만 바꾸면, 모노클로날 항체를 이용한 다른 질병(암, AIDS, 자가면역질환, 다른 세균성질환)의 예방 및 치료제 개발에 그대로 응용할 수 있으리라 전망된다.

생복합 면역백신개발 기술연구의 경우 재조합바이러스 및 세균제조기술의 확립은 연구자의 연구목표에 따라 기능성단백질 유전자 생체운반용 매개체(벡터)를 선정할 수 있고 다양한 외부유전자를 도

입시킬 수 있으므로 신규바이러스나 지금까지 백신이 개발되지 않는 바이러스의 복합면역백신 개발에 이용할 수 있을 것이다. 또한 본 연구과제에서 파생된 유전자재조합기술, 기능성단백질 개량기술과 바이러스 및 포유동물세포 배양기술은 생명공학제품을 위한 핵심기술의 기반을 구축할 것이다.

마지막으로 T-임파세포 활성화유도면역치료제 개발기술연구는 혈중 항체생산을 목표로 하는것이 아니라, 바이러스에 감염된 숙주세포를 직접 공격하는 cytotoxic T lymphocyte(CTL)의 체내생산(cellular immunity)을 촉발하여 치료를 도모하는 것으로 촉발과정에서 항체생산도 부수적으로 유도되므로 재래적 의미의 백신으로서 효과도 동시에 획득이 가능하다. 본 과제를 통하여 획득되는 기술은 펩타이드와 펩타이드 수용체, 단백질의 구조 및 상호간의 작용에 관한 정보를 제공하여 향후 펩타이드를 이용한 각종 치료제의 개발에 공헌을 하게 될 것이다.

이상과 같이 본 중과제는 연구가 성공적으로 수행된다면 국민복지 향상과 관계있는 질병의 예방과 치료를 위한 기능성단백질의 획득은 물론 핵심기술인 단백질공학자체 발전과 타의약품 개발에 대한 기술적 파급효과도 매우 클 것으로 전망된다.

그러나 이상과 같은 전망은 범국가적 차원의 지속적 연구지원과 격려가 있어야 가능하며 처음 시도되는 산·학·연 협동연구에서 기업의 연구비출자도 긴 안목으로 장기적이며 지속성을 띠어야 할 것이다.