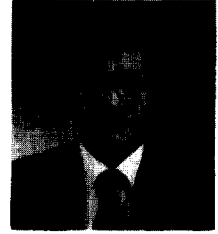


# 형질전환 동·식물 이용기술



유전공학연구소 발생공학연구소 이경광·유대열

## 연구의 필요성

최근 유전공학 및 세포공학 기술의 발달에 따라 종래 생체로부터 미량밖에 얻을 수 없었던 고부가가치의 인체 생리활성물질을 미생물 또는 동물세포 배양에 의해 대량 생산이 가능하게 되었다. 그러나, 이 두 가지 생산 방법은 아직도 극복해야 할 많은 문제점이 산재하여 있다. 즉, 미생물을 이용한 인체 생리활성물질을 대량생산하는 방법은 오늘날 공업화가 잘 이루어진 분야이지만, 숙주로 이용되는 미생물의 단백질 발현 및 합성 기작이 고등동물과 달라, 천연적인 인체생리활성물질과 생물활성이 동일한 것을 생산할 수 없으며, 또한 순수 정제가 어려워 의약품으로서의 요건인 품질의 안전성, 동질성이 결여되는 경우가 있다. 한편 동물세포를 숙주로 이용하는 방법은 의약품의 생물활성 측면에서 미생물을 숙주로 이용할 때의 결점을 보강해 줄 수 있어, 바람직한 생산 방법으로 기대되고 있으나 생산 규모를 늘리는 등의 기업화가 곤란하고, 배지 비용이 비싸 원가 절감이 어려운 실정이므로, 새로운 생산 시스템의 개발이 절실히 요청되고 있다.

이와같은 결점을 보완하고자, 여러 방면에서 연구가 진행되고 있는데 그중 가장 각광을 받고 있는 방법이 포유동물과 식물체를 이용하여 각종 생리활성 물질을 대량 생산하고자 하는 시스템이다. 첫째로 포유동물 개체를 숙주로 이용하는 방법, 즉 형질전환 동물(transgenic animal) 생산 기법은 포유동물의 유선(mammary gland)을 생물 반응기로 이용하기 때문에 원하는 생리활성 물질을 대량으로 생산할 수 있으며, 생산하고자 하는 생리활성 물질의 post-tra-

nslation modification이 가능하므로 최종 생산품의 질적 향상과 생산원가의 획기적인 절감(TPA의 경우 기존 방법의 1/20)이 기대된다. 또한 인위적으로 전환된 유전형질이 멘델의 법칙에 따라 자손에 안정하게 전달되므로 영속적인 생물반응기라는 커다란 장점이 있다. 둘째로, 식물체를 형질전환시킴으로써 고가의 생리활성 단백질을 다량생산할 수 있는 방법 또한 동물체에서와 마찬가지로의 활성을 보이고 있는 것으로 보고되고 있어, 고가의 의약품 개발할 수 있는 근간 기술로 부각되고 있다. 따라서 고품질의 인체생리활성 물질을 형질전환 동·식물체에서 대량 생산할 수 있는 시스템이 개발될 경우, 제약 산업, 식품산업의 획기적인 발전 뿐만 아니라 농가 소득증대 및 국민건강증진에도 지대한 효과가 있을 것으로 판단된다. 또한 형질전환 동·식물체를 개발하기 위한 각종 기술은 생물학 연구를 위한 근본적인 핵심기술로서 국내 생명공학 및 의학계는 물론 농·축산업과 의료산업의 발전을 이끌 필수적인 기술이므로, 보다 적극적인 연구개발이 요망된다.

## 연구과제 현황

형질전환 동·식물 이용 기술 개발 과제는 크게 동물분야와 식물분야로 구성되어 있다. 동물분야의 세부과제는 “형질전환동물 이용기술 개발 (연구책임자; 이경광, 유전공학연구소)”의 1개 과제이며, 식물분야는 “고급단백질 생산 형질전환 식물 개발 (연구책임자; 홍주봉, 서울대학교)”과 “형질전환 식물에 의한 의약품 합체생산 기술 개발 (연구책임자; 이호설, 금호석유화학)”의 2개 과제로 구성되어 있

다. 본 과제는 산학연의 공동연구로 수행되며, 참여 기관은 산업계가 두산농산(주), 두산기술원, 흥농종묘(주) 및 금호석유화학(주)의 4개 기관이고, 학계로는 KAIST, 건국대, 고려대, 서울대 및 충남대의 5개 기관이며, 출연 연구소로는 유전공학연구소의 3개 연구실이 참여하고 있다. 참여 연구원 수는 책임 연구원 14명, 선임 연구원 18명, 원 연구원 37명과 연구 보조원 등 26명으로 모두 95명이 참여한다. 이들을 다시 소속 기관별로 분류하면 산업계 17명, 학계 30명 및 출연연구소 48명으로 구성되어 있다. 1992년도 연구비는 정부출연금 373,000,000원(국제협력 5천만원 포함)과 기업체 부담금 214,819,000원으로 합계 587,819,000원이 투입된다.

## 연구동향

형질전환 동물 분야의 세계적인 연구동향을 살펴보면 네델란드의 Gene pharming Europe B.V에서는 S1 casein 유전자를 발현조절 부위로 사용하여 사람 Urokinase가 유즙 중 1-2 mg/ml로 생산되는 형질전환 생쥐를 개발하여, 대량생산의 가능성을 확인해 주었으며, 영국의 pharmaceutical protein사에서는 1991년에 면양의  $\beta$ -lactoglobulin 유전자를 발현 조절부위로 사용하여 유즙 중에 사람  $\alpha$ 1-antitrypsin이 33 g/l 생산되는 형질전환 면양을 개발하였다. 또한 미국의 Genzyme사에서도 혈전증 치료제인 사람 Tissue-type plasminogen activator를 유즙 중에 생산하는 형질전환 산양을 개발하므로써 가까운 시일 안에 형질전환동물체를 이용하여 의약품을 대량 생산할 수 있는 Transgenic pharming 시대가 도래할 것임을 강력히 제시해 주었다. 한편 국내에서도 유전공학연구소 발생공학연구소에서는 1992년에 rat  $\beta$ -casein 유전자의 발현조절에 의해 사람 성장호르몬을 유즙 중에 400-900 ng/ml 생산하는 형질전환 생쥐를 개발함으로써, 소와 같은 대동물에 적용하여 생리활성물질을 대량생산할 수 있는 모델시스템을 확립하는데 성공하였다. 이러한 형질전환동물을 이용하여 산업화시킬 수 있는 생리활성물질로는 기존의 미생물을 이용한 제품 생산에 문제점이 있는것, 즉 TPA,  $\alpha$ 1-antitrypsin, 알부민, Lactoferrin 등과 같은 생체중에 극미량 존재하며, glycosylation 등과 같은 post-translational modification이 물질의 활성

에 중요한 작용을 하고 있는 단백질을 들 수 있다.

형질전환 식물분야의 세계적인 연구동향을 살펴보면, 1989년 미국 Scripps 연구소에서는 식물체에 동물체에서 작용하는 항체반응을 유발시킴으로써 병원균에 내성을 갖는 식물체를 형질전환기법에 의하여 개발하고자 하였다. 이들의 의도는 현재까지 성공적인 결과를 가져다 주지는 않았으나 이들은 이러한 과정 중에 형질전환된 담배는 다량의 항체를 만드는 것을 확인하였으며, 이들 형질전환 식물체에서 만들어지는 항체는 동물체에서 작용하는 항체와 기능면에서 동일한 활성을 나타내었다. 거의 동일한 시기에 이루어진 국내 유전공학연구소 식물분자생물학 연구실 팀에 의한 형질전환된 담배에서 인슐린의 생성도 상기의 연구 결과와 맥락을 같이 하였으며, 그 이후 인터루킨-2, 인터루킨-6를 생산하는 담배를 개발하였다. 또한 동 연구실에서는 항바이러스성 형질전환 담배 및 페튜니아의 개발에도 성공하였다. 한편, 서울대학교 연구진에서도 사람헤모글로빈과 기능면에서나 구조면에서 매우 유사한 콩과 식물의 레그헤모글로빈의 유전자 클론을 확보하고 있다. 농산물의 증산을 목표로 하여 시작된 식물생명공학은 식물체를 형질전환시킴으로써 고가의 단백질을 대량 생산할 수 있는 단계에까지 이미 도달하였다. 따라서 식물체를 대상으로 한 유전공학은 농업 분야 뿐만아니라 의약품 분야와 식품 가공업 분야에 널리 활용될 2000년대의 근간기술로 부각되고 있다.

## 연구전망 및 건의

형질전환 동·식물 이용기술 개발의 연구과제는 의약, 식품, 농업의 전반에 적용되는 산업적 응용과제로, 이 기술을 확립하였을 경우 각종 산업에 미치는 효과는 획기적일 것으로 평가되고 있다. 우선 형질전환동물 분야의 연구전망에 대해 살펴보겠다. 1970년도 후반부터 급속히 발전된 유전자 재조합 기술의 발전에 힘입어 오늘날엔 원하는 유전자의 클로닝 및 재조합이 가능하게 되었으며, 세포공학 기술의 발전은 이렇게 재조합된 유전자들을 *in vitro* 단계에서 발현 양상을 검토할 수 있게 해주고 있다. 또한 발생공학기술의 급속한 발전에 따라, 이들 재조합 유전자를 포유동물의 수정란 핵수에 미세주입

시켜 염색체상에 삽입시킴으로써 도입된 유전자의 발현에 따라 각종 목적에 부합된 형질전환동물을 개발할 수 있게 되었다. 이미 국내에서도 유전공학 연구소와 서울대학교에서 각종 형질전환 생쥐를 개발할 정도로 기본 기술이 축적되어 있다. 한편 소 수정란의 체외성숙, 수정 및 배양에 관한 연구와 동결보존에 관한 연구는 물론 Embryo transfer의 기술이 본 연구에 참여하는 각 연구팀에 의해 독자적으로 연구, 개발되어 왔으므로 계획된 기간내에 형질전환 젖소를 개발할 수 있을 것으로 전망된다. 다음으로 형질전환식물 분야의 연구 전망을 살펴보겠다. 형질전환동물 분야와 마찬가지로 식물분야에 있어서도 유전자 재조합 기술이 발전되어 각종 유전자가 클로닝되었으며, 또한 자연계에서 식물을 감염시키는 근두암종균이 가지고 있는 Ti plasmid가 고등식물 전환용 유전자 운반체로 이용될 수 있게 됨에 따라 각종 형질전환 식물체가 최근에 개발되기 시작하였다.

따라서 멀지않은 장래에 고등 동·식물체에서의 유전자 발현 증폭 기작을 이용하여 생산성을 현 수준에 비해 20배 정도 높일 수 있을 것으로 판단

되며, 이는 충분히 국제 경쟁력이 있는 고부가가치 단백질의 생산 체계의 개발을 의미하고, 식품공업 분야에의 이용에 뒤이어 의약품 제조분야에 중요한 역할을 담당할 것이다. 고가의 의약품 생산 증축 및 농작물 종자의 개발은 물론 특수 영양분이 강화된 양질의 맛이 좋은 우유를 생산 가능하게 된다. 한 예로써 사람의 모유중에는 설사 방지 효과와 항균·항생작용을 하여 질병에 대한 저항성을 길러주는 락토페린, 라이소자임등의 성분이 있는데, 이들 성분이 강화된 우유라든가, 항암제나 심장병 치료제 등이 함유된 우유를 생산할 수 있을 것이다. 또한 필수 아미노산의 성분이 고루 함유된 단백질로 이루어진 농작물 종자의 개발이 예시된다. 이러한 연구는 이미 국내에서도 유전공학연구소를 중심으로 실험실적 연구성과를 얻고 있으므로, 앞으로 산업화 연구 개발을 위한 적극적이고도 지속적인 투자와 지원이 이루어진다면 계획된 기간내에 당초의 목표를 원만하게 달성할 수 있을 것으로 확신하다. 끝으로 본 과제가 성립되기까지에 몰심양면으로 지원과 협조를 아끼지 않으셨던 관계 기관 및 관계관 여러분들께 깊은 감사를 드리는 바이다.