

당쇄공학의 당면과제와 발전방향

김 세 권 / 부산수산대학교 교수

머 리 말

세포생물학 영역에서 복합당질의 당쇄가 신호전달을 담당하고 있다는 새로운 연구결과가 발표됨에 따라 1970년대 부터 복합당질의 연구는 급속한 발전을 보이기 시작하였다. 또한, 1980년대에 들어와 유전자 재조합기술의 발전으로 인하여 생체의 미량 단백질을 쉽게 대량으로 얻을 수 있게 되었고, 의학, 약학 및 농수산학 분야에서 새로운 응용연구가 활발하게 이루어지기 시작하였다. 그러나 이러한 재조합 단백질이 기대했던 생물활성을 발현하지 않는 경우가 속출하게 되었고, 결국 단백질이 결합되어 있는 당쇄의 기능적 역할에 대하여 주목하게 되었다.

종래에는 식물유래의 단당류나 다당류 혹은 세균세포막 성분 등에 관하여 많은 연구가 이루어졌으나, 최근에는 동물조직, 세포에 존재하는 단백질이나 지질에 결합되어 있는 당단백질, 당지질, 올리고당, 프로테오글리칸(proteoglycan) 등의 생리활성물질에 관한 새로운 연구결과가 발표되고 있다. 이들 복합당질의 당쇄는 세포표면에 있어서 생체정보의 전달, 세포의 형성, 단백질 분자의 고차구조의 유지 등 단백질과 핵산에 이어 제 3의 생체성분으로서 생체기능의 발현과 조절에 중요한 기능을 담당하고 있는 것으로 알려져 있다.

이와 같이 당쇄의 생물학적 의의를 해명하고 그 존재 가치를 밝히는 연구가 당쇄생물학(glycobiology, glycoscience)이라고 정의되고 있고, 이러한 지식을 기초로 하여 당쇄의 이용가치를 높여 실용화시키려는 연구를 당질공학, 당쇄공학, 탄수화물공학(glycoengineering, carbohydrate engineering)이라고 한다.

1. 당쇄란 ?

당은 당쇄라고 하는 중합체를 형성하고, 또 그들이 단백질이나 지질과 결합하여 당단백질, 당지질 또는 프로테오글리칸이라 총칭되는 대단히 복잡한 복합분자를 형성하고 있다. 당쇄를 구성하는 다당류의 종류는 동물의 경우 10종 정도이지만, 각 결합단당류의 분기결합수는 4~5개 정도이며, 또한 각각의 결합방법도 다양하기 때문에 많은 당쇄는 분기가 있는 복잡한 구조를 취하고 있다. 올리고당 및 당단백질, 당지질, 프로테오글리칸의 당쇄는 당쇄관련효소라 총칭되는 여러가지 효소가 관여하는 복잡한 반응에 의해 합성되고, 또 분해되거나 수식(modification)도 되지만, 그 구조를 구축시키는 기구의 대부분은 해명되어 있지 않다. 당쇄의 구조와 그 생물학적 기능의 해명 및 당쇄구조의 구축제어 기구의 해명은 분자생

물학 연구분야에 있어서 아직까지 손길이 닿지 않은 연구영역이라 할 수 있다. 그림 1에 당쇄관련유전자로 부터 생체기능조절의 해명경로를 간략하게 나타내었다.

당쇄 중에서 활발히 그 기능해석이 진행되고 있는 것은 올리고당이라 총칭되는 20개 정도까지의 단당류로 이루어진 당쇄이다. 당단백질이나 당지질의 당쇄는 어느 것이나 올리고당이며, 각각 고유의 생물학적인 기능을 담당하고 있다. 최근 프로테오글리칸의 당쇄인 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)에 올리고당 크기의 기능성 구역(domain)이 존재하고 있다는 사실이 알려졌다. 예를 들면

어떤 종의 글리코사미노글리칸 중에 5개의 단당류로 구성된 올리고당은 혈액응고에 관여하고 있는 앤티트롬빈 III(antithrombin III)라는 단백질과 특이적으로 결합하여 항혈액응고활성을 나타내는 것이 밝혀져 의약품으로서의 개발이 진행되고 있다. 또 식물의 세포막을 구성하고 있는 다당류를 효소로 분해시킨 올리고당에도 여러가지 생물활성 작용이 있는 것으로 밝혀졌다.

당쇄의 구조 및 기능의 해석은 핵산이나 단백질에 비해 곤란하지만, 올리고당에 대해서는 구조 및 기능 양면에서의 해석이 앞으로 비약적으로 진전될 것으로 기대된다.

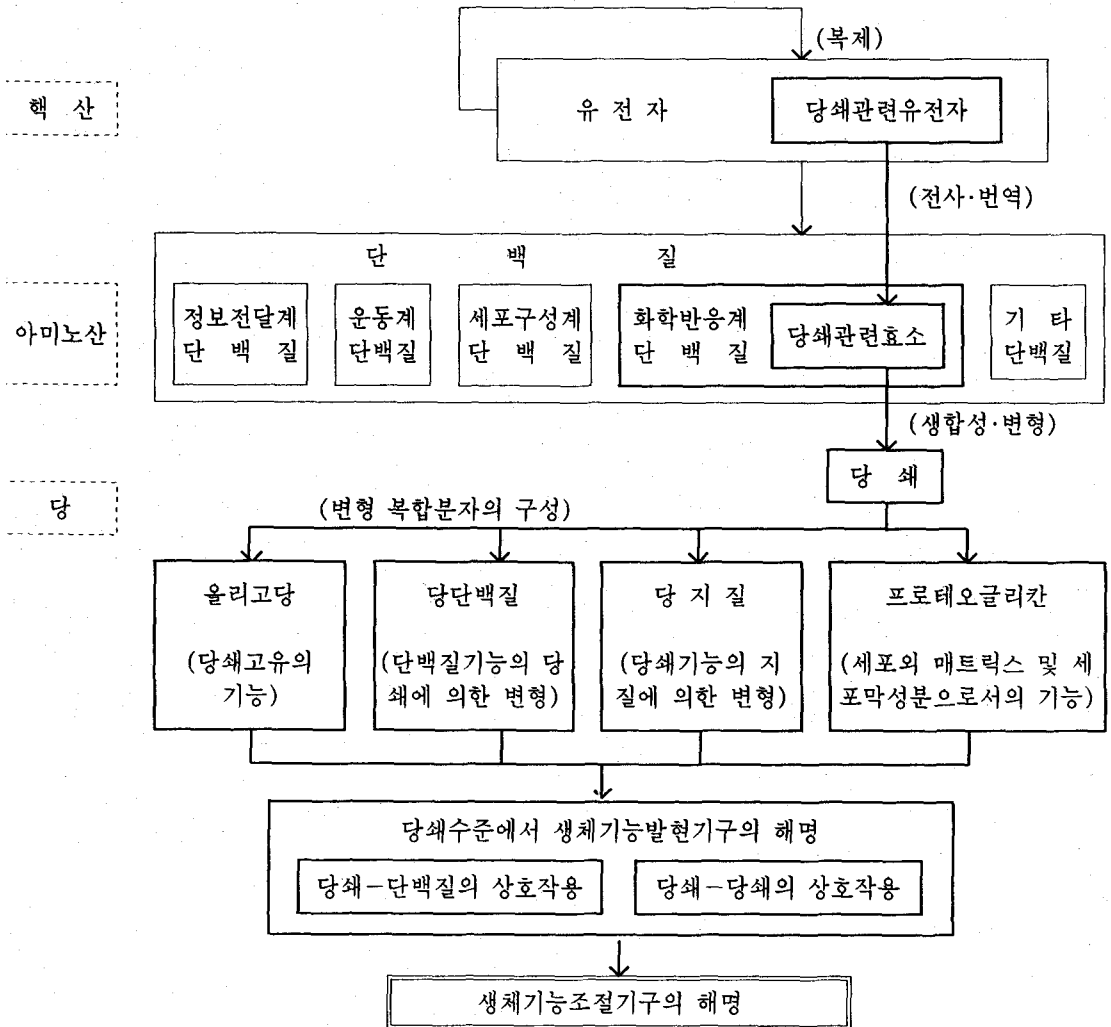


그림 1. 당쇄관련 유전자로 부터 생체기능조절의 해명 경로

동식물을 구성하는 단백질은 거의 모두 올리고당과 복합체로 이루어진 당단백질이다. 당단백질의 당쇄에는 세포간의 정보전달, 세포의 접착 등에 직접 관여하고 있는 것과 단백질의 기능을 간접적으로 수식하고 있는 것이 있다. 지금까지 당단백질의 당쇄를 특이적으로 인식하는 여러가지 단백질이 동정되고 있고, 또 당단백질의 당쇄가 관여하는 여러가지 생물현상이 알려져 있지만, 단백질부분의 구조 및 기능해석이 유전자공학이나 단백질공학(protein engineering)에 의해 효율적으로 해석되고 있는 것에 비해 당쇄부분을 해석하기 위해 필요한 당쇄공학은 충분히 발전되지 못하고 있는 실정이다.

당지질은 그 구조와 기능의 해석이 가장 잘 이루어지고 있는 당쇄를 함유한 복합분자이다. 당쇄(올리고당) 한가닥을 갖는 당지질은 그대로 유기화화학적인 취급이 가능하기 때문에 그 합성과 구조 및 기능해석의 연구는 어느 정도 진전되어 있다. 결국, 당지질의 경우는 당쇄 고유의 기능이 지질에 의해 수식되어 있다고 생각됨으로써 지질에 의해 세포표면에 고정된 당쇄의 구조와 밀도변화가 세포간의 정보전달에 관여한다고 할 수 있다. 특히 단백질 인산화효소의 기능이 당지질에 의해 수식되는 점이나 당지질이 신경계, 면역계의 기능유지에도 중요하게 작용한다는 점은 이미 확실하게 밝혀져 있지만, 암, 신경계 질환, 면역계 질환 등과 관련시켜 더욱더 깊이 당지질을 해석할 필요가 있다.

프로테오글리칸은 생체분자로서는 엄청나게 큰 분자량을 갖고 있고, 그 구조 및 기능해석이 가장 곤란한 것으로 알려진 복합분자이다. 프로테오글리칸은 중심부 단백질(core-protein)에 글리코사미노글리칸이라 부르는 분자량 수십만에 이르는 직선상의 당쇄가 수 가닥~수십만 가닥이 결합된 구조다. 프로테오글리칸은 주로 세포의 매트릭스(matrix)로서 존재하며 세포상호간의 기능조절에 중요한 역할을 하지만, 최근에 이르러 중심부 단백질부분이 세포막을 관통하고 있는 것이나 세포핵에도 글리코사미노글리칸이 존재하는 것으로 밝혀져, 그들의 구조와 기능을 밝히는 것이 중요한 과제가

되고, 분자생물학의 발전에 따라 핵산과 단백질, 단백질과 단백질의 상호작용의 관계가 점차적으로 밝혀지고 있다. 한편, 올리고당, 당단백질, 당지질, 프로테오글리칸이라는 물질군은 여러가지 생물현상에 관여하고 있고, 생물은 당쇄가 갖는 구조상의 특징을 중요한 생물학적 정보로서 이용하고 있다. 이미 특정의 당쇄구조를 인식하여 그것과 특이적으로 결합한 몇가지의 단백질이 밝혀졌지만 앞으로는 당쇄와 단백질, 또 당쇄와 당쇄의 상호작용을 생물기능 발현의 관점에서 설명하는 연구가 이루어져야 할 것이다.

당쇄수준에서의 생체기능조절기구에 관한 지식을 유전자(핵산) 및 단백질의 구조와 그들의 생물학적 기능의 해명을 주요 연구과제로 하는 생명과학(life science)에 새로 부가시켜 종합시킴으로써 생체기능의 전모가 밝혀질 것으로 기대된다.

2. 당쇄공학의 배경

당쇄공학은 당쇄수준에서 생체기능조절기구의 해명과 여기에 필요한 당쇄의 구조 및 기능을 해석하고 재구성하는 기술 개발을 목표로 한 새로운 과학기술 분야이다. 이같은 당쇄공학의 중요성이 인식된 배경에는 세포공학, 유전자공학, 단백질공학 등을 구사한 세포생물학, 분자생물학 분야의 발전과 당쇄를 연구하는데 필요한 모든 기술의 진보가 있다.

유전자공학, 단백질공학 등의 발전에 따라 지금까지 수많은 유전자가 클로닝되어 그들의 구조와 발현조절기구가 해석되고, 유전자의 발현산물인 단백질의 구조와 기능의 해석이 이루어짐으로써 특정의 생물현상, 생체기능과 유전자 및 단백질과의 상호관계가 명확하게 밝혀지고 있다. 그러나 동시에 유전자 단백질의 구조와 기능만으로는 설명될 수 없는 생명현상이나 생체기능의 발현기구도 점차로 해명되고 있다. 그와 같은 생물현상의 대표적인 것이 세포상호간의 기능조절기구로서, 세포간, 세포내외, 세포내에 있어서 생체정보의 전달에 기초하여

개개의 세포가 자신의 시간적, 공간적 상황을 표현하고 있는 기구이다.

한편, 세포생물학의 연구분야에 있어서 확실한 진보는 많은 생물현상을 설명할 수 있게 하였고, 세포상호간의 기능조절기구에 관여하는 여러가지 분자가 하나하나 밝혀짐에 따라 그들 대부분이 당쇄를 가진 복합분자임을 알게 되었는데, 그 복합분자에서 당쇄는 중요한 역할을 나타내고 있는 것으로 밝혀졌다. 개체의 발생 발육 노화, 세포의 증식 분화, 신경계 면역계 내분비계 등에 의한 개체의 항상성 유지의 기구는 어느 것이나 그 근간(根幹)에 세포상호간의 기능조절기구가 작용하고 있기 때문에 당쇄에 착안한 연구가 중요하게 인식되는 것은 필연이라 할 수 있다.

당쇄공학과 관련하여 특히 주목되어 왔던 유전자공학, 단백질공학 분야의 성과에는 당쇄관련효소와 당쇄인식 단백질 및 그들의 유전자에 관한 지식의 축적이 관여하였다. 당쇄를 합성 또는 분해 수식하는 많은 효소가 분리 정제되었고, 또 그들의 유전자의 발현조절기구의 해석이 진전됨에 따라 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자가 어떤 정보에 근거하여 합성되고, 어떻게 분해 수식되는지에 대한 당쇄구조의 구축제어기구를 해명하기 위한 기초를 제공받을 수 있었다. 또 당쇄구조의 특징을 인식시키는 단백질인 대다수의 렉틴(lectin)과 그들의 유전자가 동정됨에 따라 당쇄를 특이적으로 인식하는 단일클론성 항체(monoclonal antibody)도 개발되었다. 이들은 특정의 당쇄와 친화성을 갖기 때문에 당쇄의 검출, 분리, 구조와 기능의 해석에 이용되기 시작하였다.

당쇄 및 당쇄를 포함한 복합분자의 분리에는 그들의 물리 화학적 특성을 이용한 개별적인 방법이 이용되어 왔지만, 고속액체 크로마토그래피 기술의 진보나 렉틴과 같은 당쇄인식단백질을 이용하는 당쇄 친화성 크로마토그래피 기술의 개발도 이루어지고 있고, 또 암페로메트리(amperometry)라 부르는 새로운 검출기술이 당쇄분야에 유용하게 응용되고 있다.

당쇄구조의 해석기술로서 유력한 핵자기 공명흡수(NMR)를 이용한 계측기술은 새로

운 측정법의 개발, 초전도자석, 컴퓨터 또는 안정동위체 등의 이용에 의해 해석정밀도가 비약적으로 향상되었다. 당쇄를 구성하는 개개의 단당류는 분자량이 거의 동일하기 때문에 분자의 크기와 화학적인 반응성의 차이에 따라 개개의 단당류를 동정하여 그 배열을 결정하는 것은 곤란하지만 방사성 동위원소, 형광색소 등에 의해 당쇄를 표지하는 방법, 아주 작은 분자량 차이를 검출할 수 있는 질량스펙트럼 측정기술 등이 발전됨에 따라 당쇄의 구조해석은 어느정도 효율적으로 이루어지게 되었다.

현재 5개 정도의 단당류로 된 올리고당은 화학적으로 합성이 가능하게 되었다. 단당류는 결합수가 4~5개 정도이며, 결합 방식도 다양하기 때문에 설계된 당쇄를 합성하기 위해서는 고도의 지식과 기술을 필요로 함으로써 유기화학분야에 있어서 지금까지의 축적된 기술과 당쇄관련효소를 이용한 새로운 합성기술의 개발에 기대가 모아지고 있다.

당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 대량 생산에 대해서는 유전자공학에 있어서의 유전자의 클로닝(cloning)이나 PCR(polymerase chain reaction), 단백질공학에 있어서의 재조합 DNA 기술을 이용한 단백질의 생산에 필적할 만한 기술은 없다. 따라서 현상에서는 화학합성이 당쇄를 생산하는 미생물, 해조, 동·식물의 배양세포 등으로부터의 추출에 의존하지 않을 수 없지만, 당쇄수준에서 생체기능 조절기구의 해명이 이루어져 당쇄구조의 구축제어기구가 발견되면 설계된 당질을 미생물이나 배양세포, 또는 무세포계에서 만드는 것도 가능하리라 생각된다.

3. 당쇄공학의 중요성

당쇄공학은 당쇄가 관여하는 생물현상과 거기에 있어서 분자간의 상호작용의 해석에 기초를 두고, 당쇄수준에서 생체기능의 조절기구를 해명함과 더불어 거기에 필요한 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자를 개개의 요소분자로 분해하여 해석하는 기술과 개개의 요소분자로부터 당쇄를 포함한 복합분자

를 재구성하는 기술개발을 목적으로 하는 새로운 과학기술분야이다. 이 분야는 유전자공학 및 단백질공학으로부터 얻어진 지식과 기술을 종합하여 그들을 보다 유효하게 활용하는 목적도 포함되어 있다. 당쇄는 유전자나 단백질과 마찬가지로 개체의 생물활성 유지에 불가결한 기능을 담당하고 있어, 앞으로 생명과학 분야에서 중요한 연구대상이 될 것이다.

생물기능발현의 기본은 DNA의 정보가 RNA에 전사되고 또 RNA에 전사된 유전 정보가 단백질로 번역되는 중심정설(central dogma)로서 널리 인정되고 있다. 중심정설에 이어 생물정보의 흐름은 당쇄가 형성됨으로써 종료된다고 생각되며, 그 과정에 유전자는 직접 관여하고 있지 않기 때문에 완전히 새로운 생물현상의 질서가 발견될 가능성이 숨겨져 있는지 모른다.

생물의 계층은 유전자, 단백질, 당쇄라고 하는 물질수준의 계층에 이어서 염색체, 핵, 골지체 등의 세포내 소기관, 다양한 세포소기관의 집합체인 세포, 세포의 집단이 일종의 사회를 구성하고 있는 조직, 게다가 개체, 생물종의 집단, 집단간의 상호작용이 얽히어 이루어진 생물계로 확대되고 있다. 예를 들면, 암의 경우, 암세포의 이상 증식이나 침윤(intravasation 혹은 extravasation)·전이의 기구를 해명하기 위해서는 세포집단 혹은 조직수준에서의 연구가 필요하고, 그들의 현상에는 당쇄가 관여하고 있다. 또, 신경계의 발달, 면역계의 성립, 개체의 형태형성 등 세포집단수준의 고차 생물현상, 생체기능을 해명하기 위해서도 당쇄에 착안된 연구가 불가피하다.

당쇄공학의 발전에 따라 고차 생체기능을 조절하고 있는 기구가 점점 밝혀지고 있고, 그것을 유전자공학, 단백질공학 등에서 얻어진 지식과 기술을 종합시킴으로써 당쇄를 이용한 새로운 바이오테크놀로지(biotechnology)의 전개를 기대할 수 있다. 이미 당쇄를 분석함으로써 질병의 진단이나 당쇄를 함유한 복합분자를 의약품으로써 사용하는 치료가 일부에서 행해지고 있지만 의료나 농수산 분야에서 당쇄공학의 성과를 응용하는 바이오테크놀로지는 아직 미개척의 영역

이라 할 수 있다.

4. 당쇄공학의 현황

(1) 당쇄공학의 구성

당쇄공학에 있어서 연구개발의 대상이 되는 물질은 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자이며, 올리고당, 당단백질, 당지질 및 프로테오글리칸이라 총칭되는 4군의 물질이다. 당쇄라는 용어는 생물학적인 정보를 담당하는 물질로서의 개념을 포함한다. 또 다당류도 당쇄의 일종이지만 당쇄공학의 시점에서 보면 그 기능은 현시점에서는 물성적인 것에 한정되어 있다. 단, 당쇄공학이 발전됨에 따라 다당류도 이 연구영역의 연구대상이 되는 것도 가능하리라 생각된다.

당쇄공학의 발전은 세포상호간의 기능조절 기구의 해명, 즉 세포집단 혹은 조직의 수준에서 생체기능을 명확하게 밝히는 것이 주가 됨을 인식해야 한다. 이 때문에 연구대상을 다세포생물인 고등생물을 중심으로 하여 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자도 고등생물 유래의 물질에 중점을 두고 있다. 그러나 미생물이나 조류가 생산하는 당쇄를 포함한 복합분자에 대해서는 비교적 상세히 연구가 진행되고 있고, 또 그들의 물질이 고등생물에 대하여 생물활성을 갖는 것도 알려져 있기 때문에 고등생물에 있어서 생체기능과 관련시켜 이들 물질을 당쇄공학의 연구대상에 포함시킬 필요가 있다. 또 미생물, 조류, 하등동물 등이 생산하는 당쇄는 당쇄공학에 있어서 실험재료로서도 중요하다.

당쇄공학은 「당쇄수준에서 생체기능조절 기구의 해명」과 「당쇄의 구조 및 기능의 해석·재구성기술의 개발」을 주요한 연구개발 영역으로 하는 과학기술분야라고 할 수 있다.

1) 당쇄수준에서 생체기능조절기구의 해명에 있어서는 다음 4항목이 주된 연구개발과제로 고려될 수 있다.

① 당쇄의 생합성 및 분해기구

당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자가 생체내에서 합성된 다음 분해·수식을 받아 기능해야 할 부위로 수송되는 과

정, 소정의 부위에 머물러 기능을 유지하는 과정, 필요한 기능을 나타낸 후 분해되어 소멸되는 과정 등.

- ② 세포상호간의 기능조절기구로의 관여
당쇄-단백질 및 당쇄-당쇄의 상호작용에 근거하여 세포간의 정보전달기구로의 관여, 세포외의 정보를 세포내로 전하는 기구 및 세포내에서 정보전달기구로의 관여 등.
- ③ 고차 생체기구로의 관여
개체의 발생·발육·노화·세포의 증식·분화 등 생물의 형태 및 기능변화의 제어기구로의 관여, 신경계·면역계·내분비계 또는 식물의 생체방어반응 등 개체의 항상성 유지기구로의 관여 등.
- ④ 당쇄의 이용기술
발생이상, 발육, 발달장애, 노년병, 암, 신경계 및 면역계 질환, 바이러스 감염증 등의 예방진단, 치료기술이나 약물의 선택적 수송기술 등의 의료기술, 병원미생물에 대한 식물생체방어 반응의 활성화 기술 등의 농업기술, 인공당쇄에 의한 새로운 바이오테크놀로지 등.

2) 당쇄의 구조 및 기능의 해석, 재구성기술의 개발에 있어서는 다음 4항목이 주된 연구개발과제가 될 수 있다.

- ① 분리 정제기술
당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 추출 분리 정제기술과 여기에 필요한 당쇄의 간편(簡便)미량검출기술, 당쇄를 함유한 복합분자로부터 당쇄를 절단해내는 분리기술, 긴 당쇄를 올리고당으로 단편화하는 기술 등.
- ② 구조해석기술
당쇄를 구성하는 단당류의 조성 및 그 배열의 해석기술, 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 고차구조를 해석하는 기술, 당쇄-단백질 및 당쇄-당쇄의 상호작용을 해석하는 기술 등.
- ③ 합성 수식기술
올리고당을 화학적으로 또는 효소적으로 합성하는 기술, 올리고당을 축합하여 긴 당쇄를 합성하는 기술, 당쇄에

황산기의 도입 등의 당쇄수식기술, 단백질이나 지질과 당쇄를 축합하는 기술 등.

- ④ 당쇄관련효소 및 당쇄인식단백질의 이용기술
당쇄의 합성 분해에 관여하는 효소의 이용기술, 특정의 당쇄를 특이적으로 인식하는 단백질의 이용기술, 유전자 도입에 의해 당쇄를 개량한 세포 개체 수준의 실험계를 작성할 수 있는 기술 등.

(2) 당쇄공학의 현상(現狀)

핵산, 단백질과 같이 단당류의 사슬이 생물학적으로 중요한 정보를 담당하고 있는 물질이라는 것이 인식되어 당쇄라는 용어가 사용되게 된 것은 최근의 일이다. 생명과학 분야의 연구에 있어서 물질의 구조와 기능과는 불가분의 관계이며, 당쇄의 경우도 구조와 기능에 기초를 둔 생물학적인 기능이 동시에 문제가 된다. 다음에 그들의 현상에 대하여 기술한다.

1) 당쇄수준에서 생체기능조절기구의 해명에 관한 연구

당쇄수준에서 생체기능조절기구의 해명에 관한 연구는 당쇄가 갖는 생물학적인 기능에 주목한 연구이고, 그 현황은 아래와 같다.

① 올리고당

20개 정도까지의 단당류로 이루어진 올리고당은 당쇄를 함유한 복합분자에서 떼어내든가 또는 긴 당쇄를 단편화시킴으로써 얻을 수 있다. 올리고당은 보통 당단백질이나 당지질의 일부로서 존재하고 있지만 최근 프로테오글리칸의 당쇄인 글리코사미노글리칸에 항혈액응고 활성을 갖는 기능성 구역으로서의 올리고당이 발견되어, 그 응용개발이 급속히 전개되고 있다. 또 식물의 세포벽 유래의 올리고당(oligosaccharine의 총칭)이 미생물 감염에 응답하는 생체방어 물질 등으로서의 기능이 있는 것이 밝혀졌고, 현재까지는 수 종류의 생물활성 올리고당이 동정되었다.

② 당단백질

당단백질은 단백질에 2종류의 양식으로 올리고당이 결합함으로써 생성된다. 하나는 단백질상의 특정아미노산배열이 효소에 의해 인식되어 이루어진 14종(단당류 14개로 이루어진 올리고당) 단위로서, 단백질에 당쇄가 결합한 후, 그들이 분해 수식을 받아서 당쇄가 완성되는 것이며, 또 다른 하나는 단백질상에 단당류가 하나씩 결합함으로써 당쇄가 형성되는 것이다. 단백질이 소정의 부위에 운반되었을 때 표적물질로서 당쇄가 작용하고 있는 점, 당단백질이 세포막에 매몰된 상태로 생체정보의 신호(signal)나 수용체(receptor)로서 기능을 하여 정자에 의한 난자의 인식이나 신경세포의 접착, 입과귀가 체내의 특정부위로 이동할 때 조직친화성의 발현 등에 관여하고 있는 것이 밝혀지고 있다. 또 렉틴이라 불려지고 있는 일군의 당쇄인식단백질 중 약 20종이 구조해석된 결과, 공통적으로 당단백질의 당쇄를 인식하는 구역이 존재하는 것으로 판명되었다.

③ 당지질

당지질은 지질에 단당류가 차례로 결합함으로써 생성된다. 당지질은 세포표면에 국재(局在)하여 개체발생, 세포의 증식 분화 암화 등에 의한 당쇄부분의 구조나 당쇄의 밀도분포에 변화를 일으킨다. 당지질의 당쇄는 신경계의 발달이나 면역계의 성립과 그들의 기능유지에 관여하여 선천성 대사이상증, 암, 신경계 질환, 자기면역 질환, 바이러스 감염 등의 질병과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 당지질의 당쇄는 신경전달물질의 대사효소나 단백질 인산화효소라고 하는 단백질의 합성을 수식하고 있을 뿐만 아니라 당쇄간에 있어서도 상호작용하는 것으로 시사되고 있다. 또, 미생물이 생산하는 당쇄를 함유한 복합분자의 일부에는 면역계에 대한 생물활성이 있는 것도 알려져 있다.

④ 프로테오글리칸

프로테오글리칸은 분자량이 수만~수십만의 고유한 단백질에 분자량 수십만 이하의 직선상의 당쇄인 글리코사미노글리칸이 수가다~수십가닥이 결합된 구조이다. 프로테오글리칸의 중심부 단백질부분에 대

하여는 일부의 유전자가 클로닝되어 있다. 한편, 글리코사미노글리칸 부분의 생합성에 관여하는 개개의 효소에 관한 데이터는 풍부하지만 그들 효소에 의해 글리코사미노글리칸이 생성되는 기구는 아직 밝혀지지 않고 있다. 프로테오글리칸이 핵산이나 단백질과 결정적으로 다른 것은 단일세포로부터 분리한 동일의 중심부 단백질을 갖는 분자라 해도 거기에 결합되어 있는 프로테오글리칸이 불균일하다는 점이며, 그 때문에 그 기능의 해석은 다른 당쇄를 함유한 복합분자 이상에서는 곤란하다. 프로테오글리칸은 세포와 세포사이에 있는 세포의 매트릭스의 주요한 성분으로서 존재하여 개체의 발생, 분화, 형태형성으로 인하여 질적, 양적 및 조직특이적으로 변화하는 것으로 알려져 있다. 최근에 이르러 중심부 단백질부분이 세포막을 관통하여 세포외 매트릭스와 세포내 골격계의 양쪽에 친화성을 갖는 프로테오글리칸이 발견되었고, 또 세포핵에도 글리코사미노글리칸이 존재하는 것이 밝혀졌다.

2) 당쇄의 구조 및 기능의 해석, 재구성기술의 개발

당쇄의 구조 및 기능의 해석, 재구성기술의 개발은 당쇄가 갖는 구조에 주목하여 생물학적인 기능도 포함하는 당쇄를 해석, 재구성하는 연구이며 그 현재상황은 아래와 같다.

① 분리·정제기술

올리고당의 분리는 고속액체 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 겔여과 등에 의해 행해지고 있고, 분리에 필요한 특성의 당쇄검출에는 암페로메트리, 당쇄말단의 표지법 등이 이용되고 있다. 올리고당을 갖는 당단백질, 당지질의 검출 및 분리에는 최근 단일클론성 항체가 널리 이용되고 있다.

당단백질의 분리에는 단백질부분의 특성을 이용한 이온교환 크로마토그래피, 전기이동방법과 렉틴을 이용한 친화성 크로마토그래피와 같이 당쇄부분의 특성을 이용하는 방법이 사용되고 있다. 당지질의 분리에는 그 전하나 극성차이를 이용하는 각종 크로마토그래피가 사용되고 있고, 또 박층크로마토그래피상에서 극미량검출법도 개발되

어 이용되고 있다. 프로테오글리칸의 분리는 그 존재양식, 물성, 기능에 따라서 기존의 여러가지 분리법 중에서 가장 효율적인 기술을 선택하는 방법이 채택되고 있다. 프로테오글리칸은 거대한 분자이기 때문에 분리과정에서 다른 분자가 혼입 또는 일부가 변성할 가능성이 높고, 또 생물활성을 검출하기 위한 지표가 없는 것도 그 분리를 어렵게 하고 있다. 그러나 최근에 이르러 글리코사미노글리칸의 기능성 구역을 이용하는 검출법이나 친화성 크로마토그래피에 의한 분리법도 고려되고 있다.

② 구조해석기술

올리고당 및 당지질의 구조해석은 주로 화학분석, 효소분석, 항체나 렉틴에 의한 해석, NMR이나 질량 스펙트럼 측정기술 등에 의해 행해지고 있다. 올리고당에 대해서는 렉틴컬럼을 이용한 순차적인 분획에 의한 당쇄의 구조 추정, 에너지 계산법에 의한 고차구조의 해석도 가능하게 되었다. 당단백질에 대해서는 화학적 방법에 의해 당쇄부분을 절단하여 분리한 후에 구조해석이 행해지는데, 당쇄부분을 절단하는 효소를 이용하는 방법도 개발되고 있다. 또 당단백질에 대해서는 프로테오글리칸의 중심부 단백질과 마찬가지로 유전자 클로닝, 결합순서 분석법(sequencing)에 의해 구조해석이 행해지고 있지만, 당쇄부분을 떼어내는데 효소를 이용하는 방법도 개발되고 있다. 단백질부분에 대해서는 프로테오글리칸의 중심부 단백질과 마찬가지로 유전자의 클로닝, 결합순서 분석법에 의해 구조해석이 진행되고 있다. 당지질의 구조해석에는 반드시 당쇄의 절단이 필요로 하지 않으며 단일클론성 항체 등을 이용하여 구조를 직접 판정하는 것도 가능하지만 미셀형성 때문에 고차구조의 해석은 곤란하다. 프로테오글리칸에서는 화학적 또는 효소적인 방법에 의해 글리코사미노글리칸을 절단시켜 그것을 올리고당으로까지 단편화시킨 뒤, 구조해석이 이루어지고 있다. 글리코사미노글리칸은 기능성 구역의 존재가 알려짐으로써 그 특징적인 단당류의 배열을 판정하는 항체를 이용하는 방법도 개발되고 있다.

③ 합성과 수식기술

당쇄의 합성과 수식에 대해서는 5개 정도의 단당류로 구성된 임의의 올리고당을 화학적으로 합성하는 것이 가능하며, 구조에 따라서는 긴 당쇄(10개당 정도)도 합성할 수 있다. 미생물 등이 생산하는 당쇄를 화학적으로 변환, 수식하는 방법이나 당쇄의 생합성 저해물질을 이용하여 동물세포 등에 비천연형의 당쇄를 생산시킨다든지, 인공적으로 글리코사미노글리칸을 생합성시키는 방법도 있다.

당쇄의 합성·수식에는 당쇄관련 효소의 이용이 유효하며, 당쇄합성효소나 당쇄분해효소의 역반응을 이용하는 방법의 개발도 행해지고 있다. 특히, 긴 당쇄의 합성, 당지질의 당쇄나 글리코사미노글리칸에서 볼 수 있는 당쇄를 유기산이나 황산으로 수식한다든지 당쇄구조의 부위를 특이적으로 변환시키기 위한 방법으로서 효소를 이용하는 방법의 개발도 기대되고 있다.

④ 당쇄관련효소 및 당쇄인식단백질의 이용기술

당쇄관련효소 및 당쇄인식단백질과 더불어 그들 유전자의 분리, 생산 및 이용에 관한 연구가 급속히 진전되고 있고, 여기에는 특이적인 당쇄의 검출, 특정 당쇄와의 친화성을 이용한 구조 및 기능의 해석, 긴 당쇄의 단편화, 당쇄의 합성과 수식 등이 그 연구대상이다. 또 천연 당쇄관련효소, 당쇄인식단백질과 더불어 단백질공학을 이용하여 기능을 설계한 단백질의 이용에도 기대된다. 당쇄관련효소로서는 당쇄에 단당류를 순서대로 결합하는 당전이효소, 당쇄를 그 말단에서 분해 또는 긴 당쇄를 단편화하는 당쇄분해효소 등이 있고, 유전자 클로닝을 포함하여 많은 효소가 분리되고 있지만, 세포막에 존재하는 당쇄관련효소에 대해서는 분리가 곤란하기 때문에 그 해석과 이용은 아직 이루어지지 않고 있다. 당쇄인식단백질의 대표적인 것은 렉틴과 항체이며, 항체에 대해서는 당쇄의 특이적인 구조를 인식하는 많은 단일클론성 항체가 제작되어 이용되고 있다. 동물의 렉틴에 대해서는 약 20종류의 유전자 클로닝과 그들의 구조 비교에서 당쇄를 인식하는 구역의 존재가 밝혀져 당쇄공학의 연구용 도구로서 뿐만

아니라, 미지의 생체기구의 해명을 위한 연구로서도 진행되고 있다.

(3) 당쇄공학의 응용분야

당쇄공학의 연구성과는 의료분야 및 농업 분야에서 폭넓은 응용이 기대되고 있지만 동시에 생명과학 전반에도 큰 파급 효과를 갖는다.

당단백질 및 당지질의 올리고당 또는 글리코사미노글리칸의 기능성 구역의 구조와 생물학적인 기능의 해명은 새로운 형태의 의약품 개발과 그 이용으로 이어진다. 이미 글리코사미노글리칸의 5당으로 이루어진 기능성 구역이 항혈액응고제로서 제품화되어 있어 생물활성을 갖는 기능성 구역의 탐색과 이용에 새로운 관심이 모아지고 있다. 식물에 있어서도 세포벽에서 분리된 올리고당의 구조와 미생물감염에 대한 생체방어 활성작용 등이 밝혀져 그 연장선상에 새로운 식물기능 조절 물질군의 발견과 농수산 분야에서의 이용이 기대되고 있다.

당단백질, 당지질, 프로테오글리칸의 당쇄는 발생·분화·노화·암화 그리고 신경계나 면역계에 의한 생체의 항상성 유지기능에 밀접하게 관계되고 있기 때문에 그들의 구조와 기능이 밝혀지면 당쇄의 이상(異常)에 기초를 둔 당쇄이상 증후군이라고 하는 질병의 예방, 진단 및 치료의 가능성이 열리게 될 것이다.

당단백질의 구조, 기능에 관한 지식의 축적과 그 취급 기술의 발전은 재조합 DNA 기술을 이용하여 생산된 단백질에 당쇄를 도입하는 기술로 연계되어 천연형, 비천연형은 말할 것도 없이 우리가 원하는 당단백질을 생산할 수 있을 것으로 기대된다. 또 당단백질에 있어서 당쇄의 역할 중의 하나는 단백질을 소정의 부위에 수송하기 위한 꼬리표로서의 기능이 있기 때문에 약물을 질환부위로 선택적으로 보내주는 기술개발도 기대된다.

글리코사미노글리칸은 항혈액응고제나 관절염 치료약으로서 이미 이용되고 있지만, 세포증식 및 세포분화 등에 있어서의 역할의 해명은 새로운 의약품 개발 뿐 아니라 프로테오글리칸으로써 인공적인 세포외

매트릭스를 제조하여 그것을 이용한 인공혈관이나 인공장기의 개발에도 이용될 것으로 기대된다. 또 프로테오글리칸은 세포 상호간의 기능조절기구라는 생체기능 발현의 근간에 위치한 것이며, 이에 임상검사로서 일부에서 실시되고 있는 바와 같이, 그 대사산물의 혈액 및 오줌 중의 질적, 양적 변화를 측정함으로써 질병의 조기진단이나 조직 특이적 진단을 보다 정확히 할 수 있다.

당쇄가 관여하는 생물현상이나 생체기능의 해명은 생명과학의 다른 분야의 연구성과를 종합하기 위해 반드시 필요한 부분이다. 당쇄공학에 관한 연구를 추진함으로써 유전자, 단백질, 당쇄의 상호관계를 명확하게 밝힐 수 있고, 세포상호간의 기능조절기구는 물론이고 고도의 생체기구를 해명하게 되면 유전자와 단백질을 조작하는 기존의 바이오테크놀로지의 효율화와 적용범위의 확대, 새로운 바이오테크놀로지의 창출 등 모든 응용분야의 기반이 될 것이다.

5. 당쇄공학에 관한 연구개발 과제

의료기술분야 및 농수산기술분야에 응용을 목표로 한 당쇄의 이용 기술에 관한 연구개발과제는 생물현상이나 생체기능을 파악하기 위한 기술과 그들을 제어하기 위한 기술의 획득으로 나눌 수 있다. 전자는 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 질적, 양적, 조직 및 시기(時期)특이적인 생체내 분포와 질병과 관련한 지식에 근거하여 진단 기술을 개발하는 것이 중심이며, 후자로는 생물활성을 갖는 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 탐색과 그 작용기구의 해석에 기인한 새로운 형태의 의약품이나 식물기능조절물질의 개발이다.

한편, 이들 두분야의 연구개발을 효율적으로 추진하기 위해 필요한 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 추출, 검출, 분리·정제, 구조해석, 합성·수식 등의 기술의 고도화에는 당쇄의 구조 및 기능의 해석, 재구성기술의 개발과 당쇄가 관여하는 생물현상 및 생체기능의 기본적 메카니즘의 해석, 즉 당

생체기능조절기구의 연구성과를 기반으로 하는 것이 중요하다. 예를 들면, 암세포에 특징적인 당쇄를 단일클론성 항체에 의해 진단하는 기술, 항혈액응고제로서의 울리고당의 개발 등 당쇄의 이용기술 개발이 적극적으로 행해지고 있지만 당쇄가 갖는 생물학적 의의를 고려하면 당쇄공학에 관한 연구개발은 그 이용기술의 개발에만 치우치지 않고, 당쇄에 의한 생체기능조절기구의 해명과 당쇄의 해석, 재구성기술의 개발을 동시에 종합적인 관점에서 추진할 필요가 있다.

(1) 당쇄수준에서 생체기능조절기구의 연구
 당쇄수준에서 생체기능조절기구의 연구는 ① 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 생합성 및 분해기구에 관한 연구, ② 그들의 세포상호간의 기능조절기구에 관한 연구, ③ 당쇄의 고차적인 생체기구에 관한 연구 등 3가지로 나눌 수 있다. 그들의 각 연구에서의 과제는 아래와 같다.

① 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 생합성 및 분해기구에 관한 연구.

당쇄는 어떤 정보에 근거하여 합성되고, 수식을 받고 또 분해 혹은 소멸되기도 하며, 또한 그 구조 자체에 생물학적인 기능을 갖고 있다. 따라서 그 합성과 분해에는 무엇인가 생물학적인 필연성이 있다고 생각된다. 조직특이적 또는 세포의 분화단계 특이적인 당쇄구조의 구축제어기구를 밝히기 위해서는 당쇄의 합성이나 분해를 담당하는 당쇄관련효소의 기능과 당쇄관련효소 유전자의 발현조절기구의 해석이 중요하다고 생각된다.

② 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 세포상호간의 기능조절기구에 관한 연구.

당쇄의 구조가 갖는 생물학적인 정보는 어떤 분자에 의해 인식되고, 어떠한 기구에 의해 생물학적인 기능발현으로 연결될 것이다. 당쇄는 복수의 세포로 이루어진 세포간의 사회 또는 복수의 세포내 소기관으로 이루어진 세포내의 사회에 있어서 생체 정보가 전달되는 과정에 밀접하게 관여하고 있다. 따라서 당쇄와 상호작용하는 분자의 검색과 분자간의 상호작용의 기구, 또 당쇄

와의 상호작용 후에 일어나는 생체반응을 세포간, 세포내의, 세포내의 각 수준에서 해석하는 것이 중요하며, 생체정보전달기구의 기본적인 메카니즘을 해명할 필요가 있다.

③ 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 고차 생체기구에 관한 연구.

고도로 분화된 고등생물의 각 조직이나 장기 또는 개체수준의 모든 기능의 유지와 발생, 분화과정 등에 당쇄는 어떻게 관여하고 있는 것인가? 유전자를 도입하여 특정한 시기에 특정조직의 당쇄패턴을 개량한 동식물 개체를 만들어내는 등의 수법을 사용하며, 신경계의 발달, 면역계의 성립 등을 포함한 발생과 분화의 과정, 생체의 항상성이 유지되고 있는 기구나 그 파탄(破綻)에 근거한 노화현상, 각종 질병의 발증 기구, 바이러스나 미생물의 감염과 그 방어 메카니즘 등에 대한 연구는 당쇄가 관여하는 고차적인 생체기구의 해명에 따른 중요한 과제이며, 당쇄의 이용기술을 개발하기 위한 기반으로 추진할 필요가 있다.

(2) 당쇄의 구조 및 기능해석 재구성기술의 개발

당쇄의 구조 및 기능의 해석 재구성기술의 개발은 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 ① 분리 정제기술의 개발, ② 구조해석기술의 개발, ③ 합성과 수식기술의 개발, ④ 당쇄관련효소 및 당쇄인식단백질의 이용기술 개발 등 4가지로 나눌 수 있다. 그들 각 분야에서의 연구개발과제는 다음과 같은 것을 들 수 있다.

① 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 분리 및 정제기술의 개발

천연의 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자를 실험소재로써 공급하기 위해서는 복합분자로부터 당쇄를 분리한다든지, 긴 당쇄를 절단하여 울리고당으로 단편화하는 기술, 분리 및 정제에 있어서 당쇄를 함유한 분획성분을 측정하는 기술 및 단일성분으로 된 당쇄를 얻기 위한 기술이 필요하다. 분해기술로서는 화학적 방법과 더불어 당쇄관련효소의 이용이 고려되고 있고, 핵산을 특이적으로 절단시켜 제한효소와 같이 당쇄를 특이적으로 절단하는 효소의 탐색과 이용이

중요하다. 당쇄의 검출에는 형광색소를 이용하는 화학적 방법, 방사성 동위원소를 이용한 물리적 방법과 더불어 단일클론성 항체 등의 당쇄인식단백질을 이용한 생물학적인 방법의 개발이 중요하다. 분리에는 고속액체크로마토그래피나 전기이동과 같은 일반적인 생체물질의 분리기술을 개량함과 더불어 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 특성을 이용한 친화성 크로마토그래피기술 등의 개발이 중요하다.

② 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 구조해석기술의 개발.

구조해석기술에는 당쇄의 조성 및 당류의 배열을 밝히기 위한 일차구조해석기술과 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 입체구조를 해명하기 위한 고차구조해석기술이 있다. 1차구조의 해석기술로서는 NMR 기술, 질량스펙트럼 측정기술의 개량이나 당쇄인식단백질의 이용기술의 개발과 함께, 그것들을 당쇄의 분리, 정제기술과 효과적으로 조합시킨 구조해석의 자동화 기술개발이 중요하다. 고차구조의 해석은 유전자공학이나 단백질공학과 마찬가지로 기술적인 어려움이 수반되지만 안정동위체를 이용한 NMR 기술, X선과 방사선을 이용하는 결정구조해석, 입체구조의 컴퓨터 화상처리기술 등을 고도화하여 응용하는 것도 중요하다. 또, 프로테오글리칸과 같은 거대분자에 대해서는 전자현미경의 이용도 고려할 필요가 있다. 당쇄의 고차구조해석은 당쇄-단백질, 당쇄-당쇄의 상호작용을 밝히기 위해 필수적인 기술이며, 관련기술의 고도화와 새로운 기술개발을 병행하여 일차구조의 명확한 합성당쇄의 고차구조자료의 축적을 꾀할 필요가 있다.

③ 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 합성 수식기술의 개발.

당쇄의 합성에는 설계된 올리고당을 화학적 방법에 의해 효율적으로 합성하는 기술의 고도화와 당쇄관련효소를 이용하는 효소적 방법의 개발이 이루어져야 하며, 직선상의 올리고당에서는 그것을 자동적으로 합성하는 당쇄합성용 생물반응기(bioreactor)나 합성장치의 개발도 중요하다. 복합분자의 합성에는 단백질이나 지질에 당쇄를 결합시키는 기술이 필요하며, 특

히 효소법에 의한 단백질의 특정부위에 당쇄를 도입하는 기술개발은 재조합 DNA 기술을 이용하여 생산한 단백질에 본래의 생물활성을 갖게 하기 위해서도 중요하다. 또 글리코사미노글리칸의 연구에는 올리고당 이상의 긴 직선상 당쇄의 합성기술이나 황산화 등에 의한 당쇄의 수식기술의 개발이 필요하다. 당쇄의 기능을 상세하게 해석하기 위해서는 비천연형의 당쇄를 생체에 도입하는 방법이 유용하기 때문에 올리고당의 일부를 변환시키는 것과 당단백질의 당쇄를 갖게 하는 당지질, 반대로 당지질의 당쇄를 갖게 하는 당단백질의 합성도 중요하다고 생각된다.

④ 당쇄관련효소 및 당쇄인식단백질의 이용기술의 개발.

당쇄관련효소 및 당쇄인식단백질은 분리 정제, 구조해석, 합성 수식이라고 하는 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자를 취급하는 기술의 모든 면에서 이용되기 때문에 이용할 수 있는 효소 및 단백질의 레퍼터리(repertory)를 증가시키고 필요한 양을 확보하기 위한 기술개발이 중요하다. 또 지극히 특이적으로 당쇄를 인식하는 렉틴과 같은 단백질을 단백질공학을 이용하여 설계, 생산하는 기술이나 세포공학의 수법에 있어서 유용한 단일클론성 항체의 개발도 중요하다. 정제가 곤란한 세포막에 존재하는 당쇄관련효소에 대해서는 단백질의 정제를 거치지 않고, 직접 유전자를 클로닝하는 기술개발이 필요하다고 본다.

6. 당쇄공학의 기반형성에 관한 종합적인 연구개발의 추진방향

(1) 연구개발 추진의 기본적인 고려사항

당쇄수준에서 생체기능조절기구의 해명과 당쇄의 구조 및 기능의 해석, 재구성 기술의 개발을 주요한 목표로 하는 당쇄공학을 종합적으로 추진하기 위해서는 그 기반이 되는 지식의 발굴, 축적과 기술혁신, 정비가 중요하다(그림 2).

유전자공학, 단백질공학에 있어서 유전암호의 해독에 대응하는 「당쇄구조의 구축제어기구의 해명」이 당쇄공학의 기반이 되는

가장 기본적인 지식이 될 수 있다. 당쇄구조는 유전자에 의해 직접 규명되어 지지는 않지만 오히려 당쇄는 필요에 따라서 다양한 구조를 유연하게 취할 수 있는 것이 생물학적으로 중요한 의의를 갖는다고 생각된다. 당쇄가 형성되는 과정은 단백질에 의해 제어되고 있다는 점이다. 천연의 당쇄는 공통의 모핵(母核)구조를 몇가지의 군으로 분

류할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또, 생물은 화학적으로 무수히 많은 핵산이나 아미노산 중 극히 한정된 분자종만을 이용하고 있는데 당쇄를 구성하는 단당류에 대해서도 같은 사실이 알려져 있다. 이들 지식을 토대로 하여 당쇄구조의 구축제어기구를 명확하게 밝힐 필요가 있다.

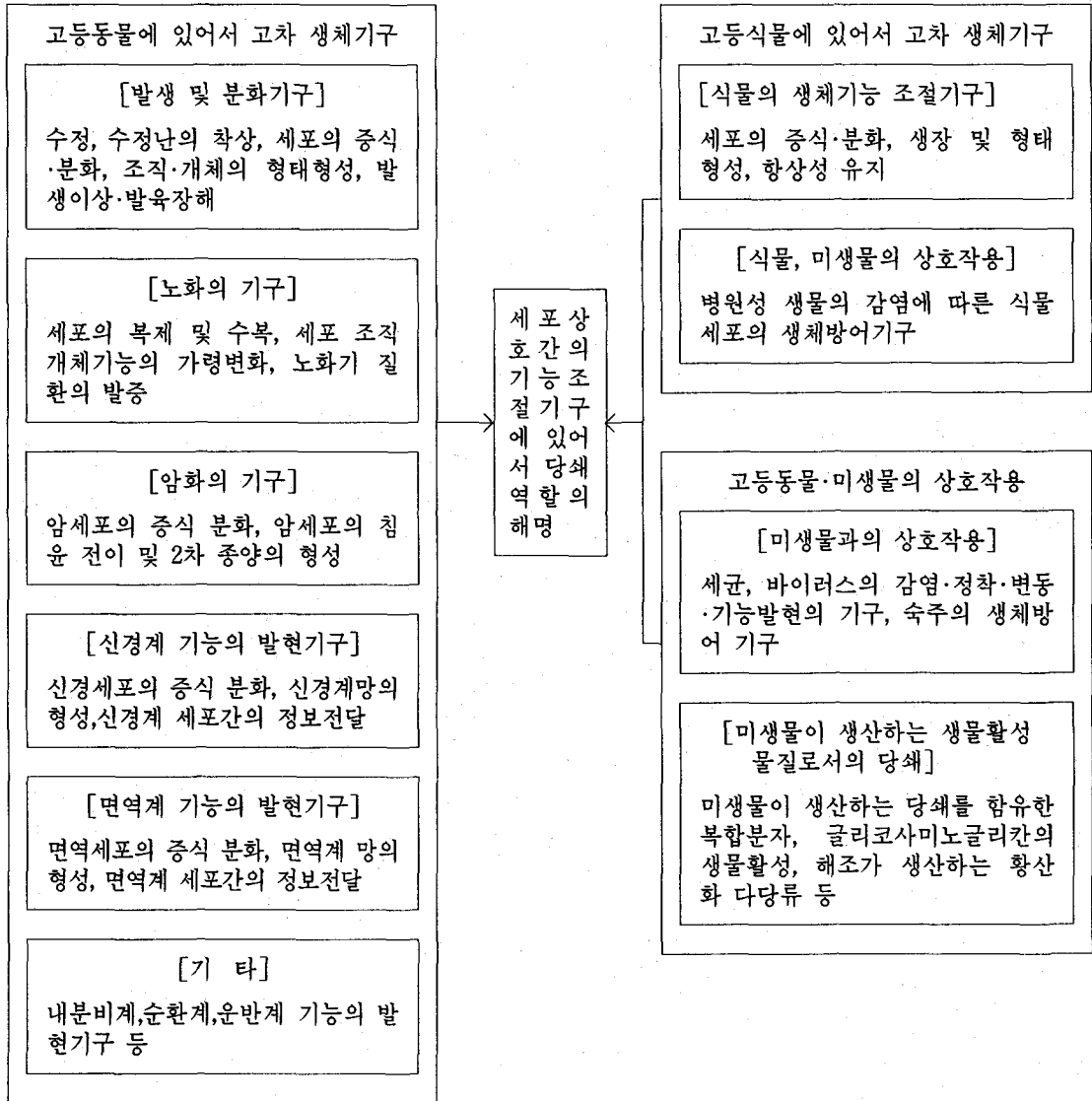


그림 2. 「당쇄 수준에서 생체기능 조절기구의 연구」를 추진하는데 있어서의 기본적인 고려사항

당쇄공학의 기반이 되는 지식은 당쇄가 관여하는 생체의 고차기구발현의 근간에 있는 세포 상호간의 기능 조절기구에 관한 것으로 생물의 형태 및 기능의 변화, 조직 특이적인 생체기능의 유지, 생물간의 상호작용 등을 규명하는데는 모든 세포간에 있어서 생체정보의 주고받기와 그 정보를 세포 내외로 전달하는 것에 기초를 두고 있다. 따라서 세포의 매트릭스 및 세포표면에서의 당쇄-단백질, 당쇄-당쇄의 상호작용에 의해 생긴 생체정보가 세포내 또는 핵내로 전달되어 유전자가 발현할 때까지의 기구를 밝혀 유전자, 단백질, 당쇄의 협조에 의한 생체정보의 전달기구를 해명하는 것이 중요하다.

당쇄공학의 기반이 되는 기술로서는 먼저 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자를 그 구성요소로서 상세히 해석하기 위한 기술이 필요하다. 올리고당을 상세히 해석하는 기술을 비롯해 당단백질이나 당지질에서 올리고당을 절단하여 분리하는 기술, 프로테오글리칸에서 글리코사미노글리칸을 잘라내어 그것을 올리고당으로 단편화하는 기술개발이 중요하다. 한편, 당단백질, 당지질, 프로테오글리칸 및 글리코사미노글리칸 자체를 해석하는 것도 중요한데, 현재의 기술수준으로는 해석이 곤란하기 때문에 그것을 해결하기 위한 기술개발이 우선 필요하다.

당쇄공학의 기반기술로서 분해된 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 각 구성요소로부터 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자를 재구성하기 위한 기술이 필요하다. 재구성기술은 천연의 것과 부분적으로 다른 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자를 구성하여 천연의 것과 비교해석함으로써 당쇄의 구조, 기능을 밝히기 위한 유력한 수단이 될 수 있다. 또, 현재 당쇄공학의 실험재료는 주로 천연에서 추출한 물질에 의존하고 있지만 재구성기술에 의해 합성시킨 올리고당, 당단백질, 당지질 등을 새로운 실험재료로써 이용하면 연구개발이 비약적으로 가속화 될 것으로 생각된다.

(2) 당장 추진해야 할 연구개발과제

당쇄구조의 구축제어기구 및 당쇄를 매개

한 세포상호간의 기능조절기구에 관한 지식의 발굴, 축적 및 당쇄를 함유한 복합분자를 분해, 해석함과 더불어 그들을 재구성하기 위한 기술의 혁신, 정비를 목표로 한 당쇄공학의 기반형성에 관한 중점적인 연구개발중 당장 추진해야 할 연구개발과제는 아래와 같은 것을 들 수 있다.

1) 당쇄구조의 구축제어기구에 관한 연구

① 당쇄관련효소(특히, 당전이효소) 유전자의 발현조절기구의 해석

세포의 암화에 따른 당전이효소의 기질 특이성의 저하나 효소유전자의 발현이상이 알려져 있다. 또 발생, 분화, 소화 등에 따른 당단백질의 당쇄변화의 원인으로서는 당전이효소 유전자의 발현이상이 고려되고 있다. 따라서 당쇄형성에 관여하고 있는 당쇄관련효소, 특히 당전이 효소의 유전자군을 탐색하여, 그들의 구조 및 발현조절기구를 해석함과 더불어 특정의 조직 또는 분화 단계에 특이적인 당쇄구조의 변화와 유전자군의 발현과의 관계를 해석할 필요가 있다.

② 당단백질의 부위특이적인 당쇄형성기구의 해석

일부의 당단백질에 대해서는 단백질의 특정부위에 특이적인 당쇄의 형성이 일어나는 것으로 알려져 있다. 마찬가지로 당단백질의 형성과정도 보편적으로 일어나고 있는지 아닌지를 밝혀야 하고, 그 생합성의 기구를 해석할 필요가 있다.

③ 당쇄수식에 의한 단백질의 기능변화의 해석

당단백질인 면역글로불린(immunoglobulin)의 당쇄로부터 어떤 종의 단당류(galactose)를 제거하면 그 기능이 현저하게 저하하는 것으로 알려져 있다. 즉, 특정의 당쇄구조가 단백질의 기능적 구조를 유지하는데 있어서 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 생각된다. 따라서 인공의 당쇄를 도입한 당단백질의 구조 기능을 천연의 것과 비교해석할 필요가 있다.

④ 당지질의 당쇄형성 수식 재생산기구의 해석

세포내에서 합성된 지질은 인지질 또는 당지질로서 이용된다. 따라서 이를 두중

의 지질 합성분자를 조절하고 있는 기구를 해석함과 더불어 당지질의 지질부분 및 당쇄부분 각각의 생합성기구와 그들의 상호작용기구, 당지질이 초산 등에 의해 수식되는 기구, 일단 합성되어 세포표면에 출현한 당지질이 세포중에 삼입되어 다시 세포표면으로 출현하는 재생산기구를 해석할 필요가 있다.

⑤ 당쇄관련효소 결손세포주의 개발과 동일 세포가 생산하는 당쇄의 비교해석

바이러스에 저항성을 갖는 세포주의 대부분이 다양한 당전이효소를 결손시키는 것이 알려져 있다. 이같은 당쇄관련효소를 결손된 세포주를 수립하여 그들이 생산하는 당단백질의 구조 기능을 원래의 세포주의 당단백질과 비교해석할 필요가 있다. 본 연구에 의해 얻어진 세포주는 재조합 DNA기술에 의해 당단백질을 생산할 수 있는 숙주로서 이용될 것으로 기대된다.

2) 당쇄를 개입시킨 세포상호간의 기능조절 기구에 관한 연구

① 당쇄인식단백질(렉틴)의 탐색과 그 유전자의 발현조절기구의 해석

렉틴은 당쇄가 갖는 생물학적인 정보를 수용하는 분자이며, 세포기능의 변화에 따라 질적, 양적으로 변화하는 것으로 알려져 있다. 지금까지 분리된 렉틴에서 볼 수 있는 공통구조를 실마리로 하여 많은 렉틴 및 그 유전자를 탐색하여 그들의 구조와 유전자의 발현조절기구를 해석함과 동시에 렉틴의 생물학적인 기능을 해석할 필요가 있다.

② 생체정보전달기구에 관여하는 당쇄의 구조 및 기능의 해석

호르몬이나 세포중식인자와 같은 정보를 수용하는 분자(receptor)의 대부분이 당단백질이며, 그들의 기능발현에는 당쇄부분도 관여하고 있다. 생체정보의 전달기구는 신경계나 면역계와 같이 원격(遠隔)세포나 조직이 당쇄를 개입시켜 정보전달을 행하는 경우, 수정(受精)이나 조직의 형태형성과 같이 근방의 세포간에 당쇄에 의해 정보교환을 하는 경우, 증식인자와 같은 수용체가 동일 세포상의 당쇄에 의해 세포내로

정보전달을 조절하는 경우 등 3가지가 있다. 정보전달 거리의 차이는 거기에 개재하는 당쇄의 성질 차이를 반영하고 있다고 생각되기 때문에 이들 각각에 있어서 생체정보의 전달기구에 관여하고 있는 당단백질 및 당지질의 당쇄부분의 구조와 기능을 해석할 필요가 있다.

③ 세포막 관통형 및 세포의 매트릭스형 프로테오글리칸의 구조와 기능의 비교해석

중심부 단백질이 세포막을 관통하고 있는 (또는 매복되어 있는) 프로테오글리칸은 세포외로부터 세포표면에 접촉하는 분자와 상호작용하여 그 정보를 세포내로 전달하는 역할을 나타내고 있는 것이라 생각되며, 그 기능성 구역은 글리코사미노글리칸에 존재할 가능성이 높다. 따라서 이들의 프로테오글리칸과 세포의 매트릭스를 형성하고 있는 프로테오글리칸과의 구조와 기능을 비교해석할 필요가 있다.

④ 특정의 글리코사미노글리칸을 인식하는 세포막 단백질의 탐색과 해석

인슐린을 비롯한 많은 성장인자와 호르몬의 수용체가 상세히 해석되어 있고, 또 세포의 매트릭스를 구성하고 있는 분자군과 특이적으로 상호작용하여 그 생물학적 정보를 수용하여 세포내로 전달하는 단백질도 발견되고 있다. 그러나 현재까지 글리코사미노글리칸을 인식하는 단백질은 얻을 수 없었다. 따라서 특정의 글리코사미노글리칸을 인식하는 단백질을 탐색하여 그 구조 특이성이나 전달하는 정보의 내용 등을 해석할 필요가 있다.

⑤ 글리코사미노글리칸의 기능성 구역의 구조 및 기능의 해석

글리코사미노글리칸의 기능성 구역으로서 항혈액응고 활성을 갖는 5당이 발견되어, 그 구조 활성 상관관계를 해석함으로써 천연의 기능성 구역보다 2배의 활성을 갖는 합성약제가 개발되고 있다. 그러나 세포의 증식이나 분화를 조절하고 있는 글리코사미노글리칸의 기능성 구역은 대부분 밝혀져 있지 않기 때문에 새로운 기능성 구역을 탐색하여 그 구조와 기능을 해석할 필요가 있다. 또 간세포의 핵내에 존재하는 것으로

알려져 있는 글리코사미노글리칸의 구조와 기능의 해석도 중요하다.

⑥ 당쇄관련효소 당쇄인식단백질 유전자의 도입에 의한 세포 개체수준의 실험계의 개발.

수정난으로의 유전자 도입이나 배간(胚幹)세포의 유전자의 상동재조합에 의해 만들어지는 유전자도입 생쥐(trangenic mouse), 유전자결손 생쥐 및 그들에 유래하는 세포주 등을 실험계로서 개발하고, 그들의 실험계와 정상세포 개체와 비교하여 당쇄가 갖는 세포상호간의 기능조절기구를 해석할 필요가 있다.

3) 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 분해 및 해석기술의 개발.

① 당쇄의 1차구조해석 시스템의 개발.

당쇄의 일차구조해석은 핵산이나 단백질에 비교하여 늦어지고 있다. 따라서 NMR기술, 질량스펙트럼 측정기술, 형광색소나 방사성 동위체 표지를 사용한 분리 및 검출기술, 항체의 이용기술 등을 조합시킨 신속한 구조해석기술의 개발과 함께 그를 자동화 할 필요가 있다.

② 당쇄의 고차구조해석기술의 개발.

당쇄의 고차구조 및 당쇄-단백질, 당쇄-당쇄의 상호작용을 밝히기 위하여 안정동위체로 표지한 올리고당이나 렉틴, 항체를 효율적으로 제작하는 기술, 초고분해능 NMR장치 등의 개발과 동시에 그들을 이용한 2차원 3차원 NMR기술 등에 의한 자료를 측정할 필요가 있다. 또 당쇄-단백질 복합체의 결정화와 X-선이나 방사선을 이용한 해석 데이터의 측정도 중요하다.

③ 당지질의 구조해석기술의 개발.

당지질의 구조와 기능을 세포막에 파묻힌 상태로 해석해야 하기 때문에 생체막을 모의(模擬)한 미셀계를 개발하여 NMR기술 등에 의해 당쇄간의 상호작용, 당쇄와 렉틴, 당쇄와 항체와의 상호작용의 상태를 해석할 필요가 있다.

④ 새로운 당쇄분해효소의 탐색과 그 이용기술의 개발.

단당류 또는 당쇄의 구조를 특이적으로 인식하여 절단 분해하는 당쇄분해효소의

표준화를 행함과 더불어 새로운 당쇄분해효소를 탐색하고, 이들 유전자의 클로닝과 단백질공학의 수법을 이용한 효소기능을 개선해야 한다. 당쇄를 함유한 복합분자로 부터 당쇄를 분리하는 기술, 긴 당쇄를 올리고당으로 단편화하는 기술, 올리고당을 단당류로 분해하는 기술 등을 개발할 필요가 있다.

4) 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자의 재구성기술의 개발.

① 효소를 이용한 당쇄합성기술의 개발.

미생물이나 배양세포를 이용한 당쇄합성기술 및 화학적 방법에 의한 당쇄합성기술과 더불어 효소를 이용한 당쇄합성기술을 개발할 필요가 있다. 당쇄분해효소의 역반응이나 당전이효소의 이용에 의한 당쇄의 합성기술을 발전시킴과 더불어 효소활성을 갖는 항체단백질의 개발과 이용에 관한 연구를 하고, 당쇄합성용의 생물반응기를 개발할 필요가 있다.

② 기능성 올리고당의 합성기술의 개발

화학합성법, 효소합성법, 미생물이나 배양세포 등을 이용한 당쇄의 합성법을 구사하여 생물활성을 갖는 올리고당의 효율적인 합성기술과 올리고당을 대량생산하기 위한 기반기술을 개발할 필요가 있다. 또, 특정부위를 안정동위체에 의해 표지한 올리고당을 합성하여 당쇄-당쇄 및 당쇄-단백질의 상호작용의 해석에 이용하는 것도 중요하다.

③ 올리고당-올리고당의 결합기술의 개발

당쇄구조의 재구성의 기반이 되는 올리고당-올리고당의 결합기술을 개발함과 더불어 당쇄의 수식기술로서 특정부위를 효율적으로 황산화하는 기술도 개발할 필요가 있다.

④ 당단백질의 재구성기술의 개발

당쇄를 단백질에 도입하는 기술을 개발하여 재조합 DNA기술에 의해 생산한 단백질로부터 당단백질을 합성하는 기술을 개발함과 더불어 당펩타이드 단편간의 결합에 의한 당단백질의 합성기술을 개발할 필요가 있다. 천연에 존재하는 당단백질 뿐만 아니라 인공 당단백질의 제작도 중요하다.

⑤ 당지질의 재구성기술의 개발.

당단백질의 당쇄를 갖는 인공 당지질의 합성기술을 개발함과 더불어 합성한 당지질을 이용하여 당쇄를 특이적으로 인식하는 단일클론성 항체를 제작할 필요가 있다. 또 뇌신경계 및 면역계에 있어서 생물활성을 갖는 각종 당지질을 합성하여, 그들의 기능을 해석하는 것도 중요하다. 인공 당지질로 구성된 마이크로캡슐을 만들고, 그 속에 의약품을 넣어 특정조직과 장기로 수송하는 표적기술의 개발도 고려되고 있다.

⑥ 글리코사미노글리칸 및 프로테오글리칸의 재구성기술의 개발.

글리코사미노글리칸의 기능성 구역인 올리고당의 효율적인 합성기술과 대량생산 기술 및 올리고당간의 결합기술에 근거하여 글리코사미노글리칸의 합성기술을 개발할 필요가 있다. 또, 프로테오글리칸의 중심부 단백질의 모델이 되는 펩타이드를 설계 합성하고, 그것에 글리코사미노글리칸을 신장시키는 기술개발도 중요하다. 이들 기술을 이용한 인공적인 세포의 매트릭스 개발도 고려되고 있다.

⑦ 새로운 당쇄관련효소의 탐색과 그 이용기술의 개발.

당전이효소는 일반적으로 세포막 결합형의 단백질이고, 분리 정제가 곤란하기 때문에 단백질의 정제를 거치지 않고, 직접 유전자를 클로닝하는 방법을 개발함과 더불어 그것을 사용한 새로운 효소의 생산기술을 개발할 필요가 있다. 당쇄분해효소는 당전이효소에 비해 안정하여 조제가 가능하기 때문에 효소 단백질의 정제와 유전자의 클로닝이 행해지고 있다. 당쇄분해효소의 역반응에 의한 재구성기술의 개발에 이용할 필요가 있다. 또, 당쇄를 수식하는 효소 및 그 유전자의 탐색 클로닝과 이용기술의 개발도 중요하다.

7. 당쇄공학의 발전방향과 국제동향

(1) 발전방향

당쇄는 다양한 크기와 형상을 갖고 있고, 또 단백질이나 지질과 결합한 당쇄는 핵산

이나 단백질과는 다른 생물학적인 기능을 갖고 있다. 각 생물종에 존재하는 고유한 당쇄는 개체를 구성하는 세포의 시간적 공간적 상황을 반영하여 세포상호간의 기능을 조절하고 있다. 당쇄의 구조는 유전자에 따라 엄밀하게 규정되어 있지 않기 때문에 다양성과 유연성을 갖는 당쇄의 구조는 생체기능의 안전성 및 항상성을 실현하기 위해 꼭 필요한 요소라 생각된다.

아직 밝혀지지 않은 당쇄의 기능을 해명하기 위해서는 세포간 세포내외간 세포내의 생체정보전달기구 등에 관여하고 있는 당쇄를 분리하여 해석하는 연구 및 특성의 당쇄와 상호작용하여 당쇄가 갖는 정보를 전달하는 수용체분자를 탐색하여 해석하는 연구의 양면을 동시에 추진할 필요가 있다. 또 생체에 있어서 당쇄의 연구에 의해 얻어진 지식과 기술에 의거하여 인공적으로 당쇄를 설계 구축하여, 그들을 단백질이나 지질에 삽입시켜 당쇄의 기능을 해석함과 더불어 인공으로 합성된 당쇄를 이용한 새로운 생체기능의 제어기술에 관한 연구를 추진하는 것도 중요하다고 본다.

당쇄공학의 기반형성에 관한 연구개발은 장기적인 전망을 기초로 하여 당쇄구조의 구축제어기구와 당쇄를 개입한 세포상호간의 기능조절기구의 해석을 추진함과 더불어 단·중기적으로는 당쇄의 분해해석기술과 재구성기술을 중점적으로 개발할 필요가 있다. 특히, 후자는 당쇄의 취급에 관한 여러가지 기술을 개발하고 고도화함과 동시에 어떤 것은 단편화, 자동화함으로써 당쇄공학에 종사하는 많은 연구자에게 기본기술을 보급하기 위해서도 시급한 조직화가 필요하다.

당쇄를 함유한 복합분자의 해석과 재구성기술의 개발은 당쇄구조의 구축제어기구와 당쇄를 개입한 세포상호간의 기능조절기구의 해석과 더불어 중요한 연구과제이며, 양자의 조화를 이룬 발전이 바람직하다. 이들의 연구를 추진하는데 있어서는 이 분야의 연구자가 교류를 통하여 공동 연구의 장을 확보함으로써 종합적인 연구체제를 정비할 필요가 있다.

당쇄공학의 기반형성을 효과적으로 추진하기 위해서는 최첨단 연구정보의 교환이나

학제적(interdisciplinary) 연구자의 접촉에 의한 환경영역의 창출, 연구협력 공동연구가 전제가 되는 연구자의 인적교류 등을 촉진하기 위한 워크숍의 실시가 중요하다. 워크숍은 연구의 진보에 맞추어 적시에 개최할 필요가 있고, 그 결과를 연구의 추진(연구계획의 책정 및 연구의 실시), 연구자의 교류(fellowship 등의 운용) 등에 반영시키는 것이 바람직하다.

일반적으로 생명과학 연구분야에 있어서 연구지원의 내용은 연구정보의 제공, 실험재료의 확보, 실험기술(시설, 설비포함)의 개발 및 정비 등 3가지가 있다. 유전자공학 및 단백질공학의 분야에 있어서는 연구정보를 수립하고, 제공하는 DNA 데이터 은행(DNA Data Bank)이나 단백질 데이터 은행(Protein Data Bank)이 있고, 또 실험재료의 보존과 공급을 위한 유전자 은행(Gene Bank), 세포 은행(Cell Bank) 등이 활동하고 있다.

연구정보에 대해서는 이미 당쇄공학분야에서도 당쇄 데이터 은행(Carbohydrate Data Bank) 등이 활동하고 있다. 이미 미국 조지아대학 복합당질 연구센터에 설치되어 있는 당쇄 데이터 은행 활동에는 미국을 포함한 현재 13개국이 참가하고 있고, 세계적인 규모로 당쇄의 구조나 생물활성 등에 관한 정보를 수집하여 제공하는 것을 목표로 하고 있다. 따라서 연구정보에 관해서는 당쇄 데이터 은행활동에 우리나라의 연구자가 적극적으로 참가하는 것을 촉진하기 위해 본 데이터 은행 활동의 보급과 연구정보의 교환을 목적으로 하는 워크숍을 실시하는 것도 중요하다고 생각된다.

당쇄공학의 추진에 필요한 실험재료로서는 당쇄 및 당쇄를 포함한 복합분자의 표준물질, 당쇄관련효소, 당쇄인식단백질, 당쇄변이세포주, 유전자도입 생쥐(transgenic mouse) 등이 있다. 세포주나 실험동물에 대해서는 당쇄공학에 한하지 않고, 생명과학 전반에 관련된 문제로서 연구지원체제의 확충과 정비를 꾀할 필요가 있다. 한편, 당쇄 및 당쇄를 함유한 복합분자는 핵산이나 단백질과 달리, 자기복제와 증식계가 확립되어 있지 않기 때문에 현재의 상황에서는 생

산 및 공급을 연구지원 사업으로서 실시하는 것은 곤란하다. 그러나 값싸고 신뢰성이 높은 당쇄의 표준물질 뿐만 아니라 당쇄관련효소나 당쇄인식단백질의 확보는 당쇄공학의 추진에 불가피한 요소이기 때문에 국가가 당쇄공학분야의 연구개발을 중점적으로 추진함으로써 구입경비 조성에 의한 시장의 창출과 육성을 꾀하고, 민간사업자에 의한 생산과 공급을 권장하는 것이 중요하다. 특히, 기원(起源), 조성, 평균분자량 등이 명확한 글리코사미노글리칸 및 글리코사미노글리칸이나 프로테오글리칸에 작용하는 특이성과 작용양식이 명확한 당쇄분해효소의 생산 및 공급이 바람직하다.

실험기술(시설, 설비포함)면에 있어서는 당쇄공학의 추진에 필요한 초고분해능 NMR장치, 방사선시설 등의 대형설비의 유효한 활용, 당쇄공학의 진전에 의해 새로이 개발된 기술의 효율적인 보급 등을 도모하기 위한 연구체제의 정비가 바람직하다. 그 체제 중에서 당쇄의 자동해석장치나 자동합성장치의 연구개발을 추진하기 위한 연구교류의 기회를 도모할 필요가 있다.

(2) 국제동향

일본에서는 1989년도에 과학기술청에서 “당쇄공학의 기반형성에 관한 종합적인 연구개발 추진대책”을 위한 당쇄공학분과회를 발족시켜 당쇄생물학이라는 새로운 학문영역을 탄생시키는데 크게 기여하였으며, 당쇄공학이라는 개념도 이로 인하여 생겼다. 1991년도에는 과학기술청, 후생성, 농림수산성 및 통상산업성 등 4개부처의 합동으로 당쇄연구 프로젝트를 발족시킴과 더불어 당쇄공학연구를 추진하기 위한 관계부처간의 협력과 조정을 위해 4개부처 프로젝트관계자로 구성된 “당쇄공학연구협의회”가 설치되어 이들의 활동으로 많은 당쇄공학관련 프로젝트가 수행되어 이미 많은 흥미있는 결과를 얻고 있다.

당쇄공학의 중요성은 구미에서도 강하게 인식되기 시작하고 있다. 이미 영국에는 옥스퍼드대학의 당질연구소가 설립되어 있다. 미국에는 에너지부(Department of Energy)의 지원을 받아 조지아대학에 복합당질 연

구센터가 설치되어 있고, 동센터는 지금까지 식물의 당쇄를 중심으로 하는 연구 외에 1992년도부터 NIH(National Institutes of Health) 자금에 의한 의학분야의 연구를 개시하였다. 또, 미국에서는 당쇄의 합성에 관해서 다수의 연구그룹이 첨단적인 연구를 실시하고 있다.

스웨덴에서는 일찍부터 당쇄공학의 연구 개발이 행해지고 있고, 대학의 연구그룹과 모험기업(Venture Corporation)과의 협동에 의한 올리고당의 대량 조제에 관한 연구가 4년전부터 진행되고 있다. 현재 7개 회사가 있는 미국의 당쇄공학 관련 기업도 스웨덴의 이같은 움직임에 의해 촉발된 것으로 생각된다.

덴마크의 연구그룹에 의한 컴퓨터를 이용한 당쇄-단백질 상호작용의 해석, 네델란드의 연구그룹에 의한 3차원 NMR을 이용한 당쇄구조의 해석과 글리코사미노글리칸의 기능성 구역의 합성, 독일의 연구그룹에 의한 당펩타이드의 합성, 스위스의 연구그룹에 의한 당쇄합성의 기초연구와 당전이효소를 이용한 당단백질의 당쇄를 수식하는 기술이 세계의 첨단을 걷고 있고, 이들 외에도 프랑스의 연구그룹에 의한 글리코사미노글리칸의 기능성 구역의 합성이나 효소법을 이용한 당쇄의 합성 등을 들 수 있다. 캐나다의 연구그룹에 의한 합성당쇄를 이용한 단일클론성 항체의 제작에 관한 연구개발도 이루어지고 있다.

당쇄공학에 관한 국제협력에는 연구그룹 간의 연구협력 또는 공동연구의 추진과 연구지원적인 사업의 국제적인 네트워크가 있다. 연구협력이나 공동연구는 자연적으로 진행될 것으로 기대되지만 정보교환 및 연구교류의 장으로서 워크숍 실시나 국제적인 연구그룹의 육성과 연구자금의 조달도 기존의 제도를 활용하는 등 보다 적극적으로 추진할 필요가 있다.

연구지원 사업으로서의 당쇄 데이터 베이스의 정비, 당쇄표준물질, 당쇄관련효소 및 당쇄인식단백질의 생산 공급 등이 고려될 수 있다. 당쇄 데이터 베이스는 이미 국제적인 기구로 정비가 진행되고 있고, 또 당쇄인식단백질 중의 단일클론성 항체에 있어

서 하이브리도마 데이터 은행(Hybridoma Data Bank)사업은 미국(American Type Culture Collection), 프랑스(Centre European de Recherches Documentaires sur les Immunoclonones) 및 일본(이화학연구소)의 3기관이 국제학술연합 등의 활동의 일환으로서 실시하고 있는 국제협력사업이며, 1990년 5월 현재, 당쇄를 특이적으로 인식하는 단일클론성 항체가 1,214건 등록되어 있다. 당쇄표준물질, 당쇄관련효소, 당쇄인식단백질 외의 것도 앞으로 널리 개발될 것으로 예상된다. 당쇄에 변이를 갖는 세포주나 개체수준의 실험계는 당쇄공학 추진의 기반이 되는 실험재료이기 때문에 연구개발의 국제적 동향을 감안해 볼 때, 이들의 개발, 생산 및 공급을 고려할 필요가 있다. 또한 세계의 당쇄공학 연구 동향을 파악하면서 우리나라의 독자적인 연구개발을 추진하는 것도 중요하다고 생각된다.

맺 음 말

당쇄가 주목받게 된 가장 큰 이유는 당쇄가 정보분자라는 관점에서 시작되었다고 할 수 있다. 20세기 전반에 이미 ABO식 혈액형을 담당하는 물질이 당쇄란 사실이 밝혀졌고, 또한 세포의 표면당쇄가 매우 강한 면역원성을 나타내는 점과 적혈구 표면의 시알산(sialic acid)이 인플루엔자 바이러스(Influenza virus)의 수용체로서 작용한다는 것은 주지의 사실이다.

당쇄는 다양한 크기와 형상을 갖고 있으며, 또 단백질이나 지질과 결합한 당쇄는 핵산이나 단백질과는 다른 생물학적 기능을 갖고 있다. 각 생물종에 존재하는 고유의 당쇄는 개체를 구성하는 세포의 시간적 공간적인 상황을 반영하여 세포상호간의 기능을 조절하고 있다.

따라서 유전자 공학, 단백질공학을 기초로 하여 세포생물학, 발생생물학, 생리학, 생화학, 약학, 농학, 의학, 물리화학, 유기화학 등 생명과학을 뒷받침해 주는 폭넓은 분야에서 당쇄를 대상으로 하는 연구개발이 이루어지고 있다. 현재 연구개발의 주류는

당쇄 및 당쇄를 포함한 복합분자와 생물현상 또는 생체기능과의 관련을 대상으로하는 것이다. 당쇄의 구조 및 기능을 해석하여 재구성하는 기술로서는 당쇄관련효소 및 당쇄인식단백질의 이용기술에 큰 기대가 모아지고 있지만 다른 분야의 기술수준도 확실히 진보되고 있다.

당쇄공학의 기반을 형성하기 위해서는 관련분야 전체의 종합적인 발전을 꾀함과 더불어 몇가지의 당쇄공학의 중심적 과제를 중점적으로 추진하여 수행하는 것이 중요하다고 본다.

당쇄구조는 유전자에 따라 엄밀하게 규정되어 있지 않기 때문에 다양성과 유연성을 갖는 당쇄의 구조는 생체기능의 안정성과 항상성을 실현하기 위해 불가피한 요소라고 생각된다. 앞으로 당쇄기능을 해명하기 위해서는 세포간, 세포내외간, 세포내의 생체 정보전달기구 등에 관여하고 있는 당쇄를

떼어내어 해석하는 연구와 특정의 당쇄와 상호작용하여 당쇄가 갖는 정보를 전달하는 수용체 분자를 탐색하여 해석하는 연구를 동시에 추진할 필요가 있다. 또 생체에 있어서 당쇄에 관한 연구로부터 얻어진 지식과 기술을 근거로 하여 인공적으로 당쇄를 설계하고 구축하여, 그것들을 단백질이나 지질에 삽입시켜 당쇄의 기능을 밝히며, 아울러 인공의 당쇄를 이용한 새로운 생체기능의 제어기술에 관한 연구도 추진해야 할 것이다.

현재 우리나라에서는 키틴 및 키토산의 올리고당에 관한 연구 등 극히 일부만이 당쇄공학 관련연구가 이루어지고 있을 뿐, 이에 관한 연구는 전무한 상태라 해도 과언이 아니다. 앞으로 정부차원에서 당쇄공학의 기반형성에 관한 종합적이고 체계적인 연구개발이 하루속히 추진되기를 기대해 본다.