

구미선진국 신농약 탐색연구 방법론으로 '스크리닝' 채용

2차 세계대전후 유기합성살충제공업이 구미 유명화학공업회사들 사이에서 일제히 개시되었다. 그 당시 농약연구의 현저한 특징은 처음부터 초거대 연구소가 지어져 스타트시점부터 치열한 생존경쟁을 했다는 것이다. 그 결과 현재 극히 소수만이 세상에 살아남아 있다는 것이다.

- 村本昇 -

엘리히는 면역학에서 유명(후에 면역학에서 노벨상을 수상함)한 사람으로 이 당시에는 계속해서 발견되는 세균을 계속적으로 합성되는 새로운 염료로 염색하거나 인체조직을 구분해서 염료하는 실험에 몰두하고 있었다. 그러던 중에 면역이론으로 생각한 「열쇠와 열쇠구멍의 가설」로부터 병원균에도 선택성을 가진 화합물이 존재한다고 확신하게 되었다. 그러나 증명하지 않으면 의미가 없기 때문에 스스로 특효약을 내걸고 세상을 향해 증명하게 된 것이다.

처음으로 손을 댄 것은 아프리카의 수면병 병원체인 트리파노조마라고 하는 원충을 죽이는 특효약의 탐색연구였다. 트리판렛드라고 하는 염료를 발견하여 가축의 수면병에 성공을 거두는데 이를 중지하고 당시 죽음의 병으로 가장 두려워했던 매독병원균으로

목표를 전환하였다. 염료를 힌트로 하여 차례차례 새로운 화합물을 합성 매독균에 시험하는 작업을 진행하던 중에 606번째 화합물이 경이적인 효과를 보였다. 심한 매독에 감염되어 쇠약해 있던 토끼가 606호를 주사하자 단 하룻밤 만에 피부의 부스럼들이 바짝 말라 건강해 졌고 체내에서 매독균이 한 마리도 남지 않고 소실된 것을 확인할 수 있었다. 이 때 생물시험을 담당한 것은 독일에 온지 얼마 되지 않은 일본인 유학생, 타이스케 하치로씨였다.

이런 극적인 성공에 의해 매독의 특효약인 살발산이 탄생하고 근대 합성의약의 꽃이라고 할 수 있는 화학요법제 탐색연구의 막이 열리게 된 것이다. 1909년의 일이니까 지금으로부터 100년 전이다. 이어서 드마크에 의해 세균감염증을 내복하여 치료할 수 있는

설과제가 발명되었다. 전후 얼마되지 않아 파스, 치비온, 아이나가 계속해서 발명되고 결핵은 근절되었다. 항생물질은 곰팡이에 함유되어 있는 천연물질이나 기능적으로는 화학요법제이다. 농약에도 플라스틱사이진, 폴리옥신 등의 항생물질이 있다. 이와 같이 합성염료에서 찾아낸 '염색선택성'이 의약 분야에 응용되어 근대 합성의약을 낳게 된 것이다.

스크리닝 - '채에 거른다'라는 의미

농약의 연구개발은 2차 세계대전 전후부터 출발하였다. 독일에 대한 연합군과학기술조사단이 바이엘사 레마크젠 연구소의 게르하르트 슈라더박사의 서재에서 화합물의 신경에 대한 생리활성의 검출에 곤충을 이용한 시험데이터가 대량 보관되어 있던 것을 발견한 데서 시작한다.

1976년에 필자는 바이엘사 레마크젠 연구소를 방문하여 견학하였는데, 슈라더박사의 실험실은 당시의 모습 그대로 보존되어 있었다. 실험실은 표준적인 크기였지만 만일의 경우에는 30초 안에 실내공기를 바꿀 수 있는 거대한 배기용 팬이 설치되어 있었던 것이 강한 인상으로 남아 있다.

때마침 당시의 유럽은 전후의 황폐함으로 심각한 식량부족상태에 빠져 있었기 때문에 구미의 화학공업회사는 바이엘의 시험데이터 중에서 유망한 화합물을 골라 공업생산하여 농작물의 해충방제에 제공하였다.

이와 같은 경위로 유기합성살충제공업이

구미선진국에서 일제히 스타트하였다. 이와 동시에 이러한 대형 신흥산업의 패권을 둘러싸고 신흥농약의 탐색연구가 구미의 유명화학공업회사들 사이에서 일제히 개시된 것이다. 농약연구의 현저한 특징은 처음부터 초대 연구소가 지어져 스타트시점부터 치열한 경쟁이 개시되었다는 점이다. 그리고 힘겨운 생존경쟁의 결과 현재는 극히 소수만이 세상에 살아 남아있지 않는 것이다.

일본도 2, 3개사가 된다고 하였지만, 현재도 다수의 군소 농약회사가 남아있다. 이 원인은 구미선진국으로부터 신제품을 일각이라도 빨리 도입하려고 하는 경쟁에 철저를 기하고 다품종소량의 제조·판매를 하는 경영을 해 온 것과 관계가 있다고 생각할 수 있다. 무엇이 다행일지는 모르겠다. 아래는 외국의 이야기이다.

구미의 화학공업회사가 대형 거대연구소를 만들어 치열한 경쟁을 하고 극히 소수가 될 때까지 도태되는 길을 걷고 있는 이유는 신흥농약 탐색연구의 방법론으로 스크리닝이 채용되어 있는 것에 원인이 있다.

스크리닝이란 '채에 거른다'라고 하는 의미이다. 엘리지가 매독특효약의 탐색연구를 할 때 사용했던 방법으로 목표에 도달할 때까지 시행착오를 무한하게 반복한다는 것이다.

예를 들면 보물이 가득 들어 있는 방이 있고 문에는 자물쇠가 걸려있다고 하자. 그 자물쇠를 열면 보물을 손에 넣을 수 있지만 열쇠구멍의 모양을 알 수 없다. 이러한 때에 절

의약도 스크리닝을 하지 않는 것은 아니나, 치료를 목적으로 하는 의약과는 달리 농약은 유해생물에 대한 살멸력이 강력하면 강력할수록 바람직하다. 인간과 가축에게 안전하면 안전할수록 좋다고 하는 단순명쾌한 기준으로 거를 수 있다.

대 차질 없이 자물쇠를 열 수 있는 방법은 열쇠구멍에 맞는 열쇠를 찾을 때까지 핑계 달 것 없이 다양한 모양의 열쇠를 계속해서 만드는 것이다. 문이 열릴 때까지 열쇠 만들기를 결코 멈추지 않을 것이므로 열쇠구멍이 존재하는 한 문은 언젠가는 반드시 열리게 될 것이다.

엘리히는 이러한 생각으로 스크리닝에 의한 탐색연구법을 창시하여 매독균의 문을 열고자 하는 목표에 도전하였고, 605번의 실패 후에 606번째에 성공하게 된 것이다.

엘리히는 후에 실험시설에는 절대적으로 자신이 있었지만 증명하려고 하여도 특별한 방법이 없었기 때문에 불가피하게 스크리닝법을 채용하였다고 해명하였다. 그리고 스크리닝의 성공을 지배하는 요인으로서 4개의 G(겔트=돈, 글류크=행운, 게식크=숙련, 게들드=인내)를 들고 융통성 없는 성공은 연구를 황폐화시킬 우려가 있다고 말하며, 남용을 경계하고 있다. 분명, 자연과학연구의 세계에서 원폭적 위력과 파괴력을 품은 방법론이라고 생각한다.

엘리히는 살발산의 발견이 스크리닝이었다는 것을 이유로 노벨상 수상을 사퇴하였

다. 하지만 금세기의 대연구 업적을 남긴 엘리히에게 노벨을 수여하지 않을 수 없었다. 살발산을 발견하는 단초가 된 엘리히의 면역학에 있어서 「열쇠와 열쇠구멍」이론과 「측쇄설」에게 부여되게 된 것이다.

신화합물 발견때까지 무한 반복하는 탐색연구법

스크리닝에 대해 간단히 구체적인 내용을 설명해 보자. 예를 들면 가령 살발산보다도 인간에게 무독하고 살발산보다도 매독에 보다 잘 듣는 약을 탐색한다고 하는 목표를 세웠다고 하자. 이 경우 마우스와 매독균을 준비하고 신화합물을 합성하여 마우스에 대한 독성시험과 매독균에 대한 살균시험을 병행 실시한다. 그리고 이 시험의 목표를 만족하는 신화합물이 발견될 때까지 무한히 계속한다고 하는 탐색연구법이다. 목표를 만족하는 신화합물을 찾게 되면 이것을 매독약으로서의 적합성 시험으로 진행한다. 이와 같은 방법을 통해 살발산을 초월하는 약을 찾아내는 것이 가능하다. 이 방법을 스크리닝이라고 하는 것이다.

이처럼 스크리닝은 복권을 뽑는 감각으로 이루어진다. 학식경험과는 관계없이 운으로

문제로 맞으면 누구라도 목표를 확실히 손에 넣을 수가 있게 된다. 복권은 매수가 많을수록 유리하다. 즉 돈의 문제이다. 복권을 계속해서 사서 전부 사 모을 수 있게 된다면 그중에 당첨복권이 있다면 반드시 맞는다. 여기까지 가기 위해서는 인내심이 필요하다.

스크리닝에 있어서 복권의 매수란 신화합물의 수를 말하는 것이다. 신화합물의 합성건수와 이를 빨리 다목적으로 '체'에 걸름으로써 승패가 결정된다. 화학공업회사에는 생물학의 학식경험은 없어도, 신화합물합성의 숙련기술과 돈만 있으면 천하무적이다. 실로 안성맞춤이 아닌가! 이러한 생각 하에서 일제히 거대연구소가 건설되고 치열한 경쟁이 한꺼번에 시작되게 된 것이다.

의약도 스크리닝을 하지 않는 것은 아니다. 치료를 목적으로 하는 의약과는 달리 농약은 유해생물에 대한 살멸력이 강력하면 강력할수록 바람직하다. 인간과 가축에게 안전하면 안전할수록 좋다고 하는 단순명쾌한 기준으로 거를 수 있다. 따라서 농약의 스크리닝은 분업화하여 로봇에 의한 흐름작업으로 상당 부분을 커버할 수 있다.

스크리닝 합성 건수 많을수록 유리

신화합물이 합성되면 기초데이터를 수집하기 위해 1차 스크리닝이라고 하는 수 종류의 농업해충 위생해충에 대한 살충시험 수 종류의 작물과 잡초에 대한 고살 및 발아억제시험 벼 및 중요작물의 병원균에 대한 살균시험 등이 일괄적으로 이루어지게 되는데 이

시험만으로도 방대한 시험재료가 필요하다.

예를 들어 위생해충으로서 모기, 파리, 바퀴벌레의 3종류가 필수였기 때문에 연속생산 설비로 생산하였다. 모기는 알, 유충, 번데기, 성충의 4단계가 있으므로 다단식 연속유하식 생산설비였다. 견학자의 평판이 좋아 영업은 판매리스트에 넣기는 넣었으나 예상대로 수주 받은 기억은 없다. 바퀴벌레가 최성기였던 당시 하루 생산 5천마리에 달했다.

식물도 마찬가지다. 벼의 경우 일년 내내 묘종에서 이삭이 나올 때까지 골고루 갖추고 있었다. 스크리닝은 흐름작업으로 가능하다는 것과 건수가 많을수록 유리하다고 하는 점에서 연구소의 확대경쟁은 끝도 없이 이루어 졌다. 미국의 한 회사에서는 의류회사처럼 화합물디자이너와 합성가로 나누어, 신화합물합성까지 분업화하였다. 또한 의식적으로 무차별 용단폭격형 탐색연구를 하는 회사며, 화학계와 생물계를 짝으로 하여 500개 정도의 프로젝트를 추진하는 회사도 있었다.

1975년경, 농약스크리닝을 위해 전 세계에서 합성된 화합물의 수는 연간 20만 이상으로 추정되었다. 시험된 화합물이 상품화되어 시판될 확률은 매년 저하되어 평균 1만분의 1에서 2만분의 1이라고 하는 보고도 있었다. 연구소의 확대경쟁에 패배한 회사는 계속해서 사라져가고 있었다. 또 다른 원인으로는 농약사업이 갖는 도박적 측면이 있다. Y