

2004-1-142

21 세기의 해양 생명공학

Marine Biotechnology in the Twenty-first Century – Problems, Promise, and Products
Committee on Marine Biotechnology, NRC

이유경 선임연구원
한국해양연구원

Dr. Yoo Kyung LEE

Korea Ocean Research & Development Institute (KORDI)

- 목 차 -

- 분석자 서문.....(2)
- 1. 해양 천연물의 생물학적인 응용: 2001년 워크샵 개괄.....(2)
 - 1.1 신약의 발견과 개발.....(2)
 - 1.2 해양 생명공학을 위한 유전체학과 단백질체학의 응용.....(4)
 - 1.3 생체물질과 생명공학.....(5)
 - 1.4 해양 생명공학의 공공 정책, 협력, 정책지원(6)
- 2. 해양 생명공학의 환경적 측면: 1999년 워크샵 개괄.....(8)
 - 2.1 생물정화.....(8)
 - 2.2 환경의 건강(8)
 - 2.3 인간의 건강.....(8)
- 3. 2001년 워크샵: 신약의 발견과 개발.....(9)
 - 3.1 신약 기초연설: 해양 생명공학의 약속 지키기(9)
 - 3.2 신약 발견을 위한 해양 생물다양성의 이용.....(10)
 - 3.3 신약 발견의 원천인 해양 천연물: 기회와 도전.....(10)
 - 3.4 신약이 풍부한 해양의 이용: 탁솔과 **Vinca alkaloid**의 교훈.....(10)
 - 3.5 생태학의 역할: 새로운 목표를 발견하는 메커니즘, 비교 생화학.....(11)
 - 3.6 천연물 화학과 생물학의 경계.....(12)
- 4. 2001년 워크샵: 유전체학과 단백질체학.....(12)
 - 4.1 미생물 발견을 위한 초고속 배양.....(12)
 - 4.2 유전체 혁명: 도전과 기회.....(13)
 - 4.3 미생물 유전체학: 지금 어디로 가고 있는가?(13)
- 5. 2001년 워크샵: 생체물질과 생명공학.....(13)
 - 5.1 해산 진주담치 *Mytilus edulis* 에서 추출한 바이오폴리머의 산업화.....(13)
 - 5.2 스스로 정화하는 해수면: 생물윤활유, 저항감소.....(14)
 - 5.3 해양 골격구조물에서 유래한 균일한 미세구멍을 갖는 생체물질.....(14)
 - 5.4 조직 공학, 약물 수송, 기타 의학적 응용을 위한 생체물질: 해양 자원.....(15)
- 6. 2001년 워크샵: 공공 정책, 협력, 정책지원(15)
 - 6.1 산호초 생물에서 추출한 생물 의약 물질.....(15)
 - 6.2 천연물 발견과 개발에서 생산적인 협력.....(16)
 - 6.3 해양 생물소재(bioprodect)의 산업화: 지적소유권과 기술이전.....(16)
- 7. 결론 및 전망.....(17)

분석자 서문

지구 표면적의 70%를 덮고 있는 바다는 육지보다 넓은 면적을 생물에게 제공한다. 바다는 온도 변화가 크지 않아 모든 바다에 생물이 살 수 있다. 해양 생물은 해저 표면뿐 아니라 바다 속 어디에나 살 수 있기 때문에 생물의 서식 공간이 훨씬 넓다. 우리는 기껏 고층 건물 정도로 대기권을 이용할 수 있지만, 해양 생물은 일반적으로 수심 200 m 까지, 어떤 경우는 1,000 m 이하까지도 활용할 수 있다.

이렇게 바다는 육지보다 훨씬 큰 규모의 서식처를 제공하고 있지만, 해양생물에 대한 정보는 극히 제한되어 있다. 현재까지 알려진 생물의 종 수는 육상생물이 해양생물보다 많지만, 분류학상 상위단계에 있는 과(Family)와 목(Order)의 숫자를 비교해 보면 해양생물이 육상생물을 넘어선다. 그리고 동물의 문(Phylum)의 종류 중 약 1/3 은 해양에서만 발견되는 동물로 구성되어 있다. 바다에서 밝혀지고 있는 신종의 수는 계속 증가하고 있으며, 그 다양성의 세계는 지금도 활짝 열려 있다.

바다는 넓은 면적만큼 다양한 생물과 화학물질을 품고 있다. 해양 생물과 천연물이 21 세기를 살아갈 우리에게 어떻게 활용될 수 있을까? 이 보고서는 NRC 의 Ocean Studies Board 와 Board on Life Sciences 가 National Academy of Sciences 에서 개최한 두 차례의 Workshops on Marine Biotechnology (October 5-6, 1999, November 5-6, 2001)의 결과 보고서로, 해양 생물과 천연물이 생태 환경분야와 생물의학 분야에서 어떻게 이용되어 왔는지, 그리고 앞으로 어떻게 이용될 수 있는지를 다루고 있다.

1. 해양 천연물의 생물학적인 응용: 2001 년 워크숍 개괄

1.1. 신약의 발견과 개발

신물질(New Bioproduct)의 발견과 공급

해양환경은 다양한 생물과 화학물질이 풍부하게 분포하며, 유용한 물질들이 개발을 기다리고 있는 곳이다. 바다는 지구 표면의 70%이상을 덮고 있으며 300,000 종류 이상의 동식물이 서식하는 곳이다. 소수의 해양 동식물과 해양 미생물에서 이미 12,000 종류 이상의 새로운 화학물질이 추출되었으며, 해양 신물질 개발 프로그램의 결과로 많은 신약 후보 물질들이 개발되고 있다 (표 1). 그러나 비용 문제로 사람의 손길이 거의 미치지 못한 심해저나 극지를 비롯하여 다양한 해양 환경에 대한 탐사가 계속된다면 훨씬 더 많은 신물질을 찾을 수 있을 것이다. 특히 불과 1%도 안되는 생물만이 알려진 해양 미생물은 신물질이 발견될 가능성이 가장 높은 생물자원이다. 해양 신물질을 이용하기 위해서는 생태계를 파괴하거나 자원을 고갈시키지 않고 신물질을 공급하는 방법도 개발해야 한다. 해양 신물질을 개발하는데 가장 큰 제약은 자원 공급이다. 신물질을 생산하는 생물을 자연 상태에서 채취하는 것만으로는 충분히 공급할 수 없다. 이런 문제를 해결하고 해양자원을 지속적으로 이용하기 위해서는 신물질을 화학적으로 합성하거나, 원천 생물을 배양(양식)하거나, 신물질 생합성에 관련된 유전자를 클로닝하여 다른 생물에서 생산할 수 있다.

생리활성(bioactivity) 스크리닝

생물학적으로 활성이 있는 물질을 찾기 위해 천연물을 스크리닝하는 방법은 지난 10 년간 매우 빠른 변화를 겪었다. 초고속스크리닝(high throughput screening; HTS) 기술의 개발로 2~4 개월의 짧은 기간 내에 600,000 종류 이상의 물질에서 특별한 생물학적 또는 생화학적 특성을 갖는 물질을 스크리닝 할 수 있다. 따라서 해양 천연물에서 특정 질병의 치료 후보물질도 3 개월 이내에 스크리닝 될 수 있다. 선별된 천연물의 구조도 HPLC(high-performance liquid chromatography), MS (mass spectrometry), NMR (nuclear magnetic resonance) spectroscopy 등의 분석 기술을 복합적으로 사용

하여 효과적으로 규명할 수 있다.

작용기작의 이해

해양 신물질의 상업화와 의약화가 미진한 이유는 신물질의 생체내 기능이 충분히 알려지지 않았기 때문이다. 해양 신물질의 개발을 촉진하기 위해서는 작용기작을 연구하고, 초고속 분석을 이용한 정제된 해양 대사산물 라이브러리를 스크리닝 하는 것, 기능유전체학과 단백질체학을 활용하여 신물질의 생물학적인 효과를 규명하는 것이 필요하다. 또한 해양 생물을 사람의 질병 기작을 이해하기 위한 모델로 활용하는 것도 필요하다.

해양 생명공학을 활용한 신약 개발을 위한 권고

- 새로운 서식지를 개발하라.
- 새로운 자원을 탐사할 기술을 개발하라
- 새로운 해양 미생물(공생 미생물 포함)을 발견하고 배양하라.
- 충분한 양의 천연물을 공급하라.
- 새로운 스크리닝 전략을 개발하라.
- 신물질 발견을 촉진하는 전략을 추구하라.
- 다양한 의학 분야에서 생물활성물질을 스크리닝 하기 위하여 학계, 정부, 산업체의 자원을 연계하라.
- 약리 기작에 관한 연구를 늘려라.
- 새로운 해양 모델 생물을 개발하라.
- 해양 신물질 생합성과 분자생물학 연구를 늘려라.

표 1. 상용화된 해양 천연물의 예

천연물	응용	공급처
<p>의약품</p> <p>Ara-A (acyclovir)</p> <p>Ara-C (cytosar-U, cytarabine)</p>	<p>Antiviral drug (herpes infections)</p> <p>Anticancer drug (leukemia and non-Hodgkin's lymphoma)</p>	<p>Marine sponge, <i>Cryptotethya crypta</i></p> <p>Marine sponge, <i>Cryptotethya crypta</i></p>
<p>분자 표지</p> <p>Okadaic acid</p> <p>Manoalide</p> <p>Aequorin</p> <p>Green fluorescent protein (GFP)</p>	<p>Phosphatase inhibitor</p> <p>Phospholipase A2 inhibitor</p> <p>Bioluminescent calcium indicator</p> <p>Reporter gene</p>	<p>Dinoflagellate</p> <p>Marine sponge, <i>Luffariella variabilis</i></p> <p>Bioluminescent jellyfish, <i>Aequora victoria</i></p> <p>Bioluminescent jellyfish, <i>Aequora victoria</i></p>
<p>효소</p> <p>Vent and Deep Vent DNA polymerase (New England BioLabs)</p>	<p>Polymerase chain reaction enzyme</p>	<p>Deep-sea hydrothermal vent bacterium</p>
<p>영양 보충제</p> <p>Formulaid (Martek Biosciences)</p>	<p>Fatty acids used as additive in infant formula nutritional supplement</p> <p>Pigment</p>	<p>Marine microalga</p>
<p>색소</p> <p>Phycocerythrin</p>	<p>Conjugated antibodies used in ELISAs and flow cytometry</p>	<p>Red algae</p>
<p>화장품 첨가제</p> <p>Resilience (Estée Lauder)</p>	<p>"Marine extract" additive</p>	<p>Caribbean gorgonian, <i>Pseudopterogorgia elisabethae</i></p>

SOURCE: Adapted from Pomponi (1999).

1.2. 해양 생명공학을 위한 유전체학과 단백질체학의 응용

유전체학

유전체학은 어떤 생물의 유전체의 염기서열을 결정하고 유전자 부위를 찾아내며 그 안에 담긴 정보를 해석하는 것을 말한다. 미생물은 유전체의 크기가 작아 일찍부터 염기서열 분석이 시도되었다. 생물정보학을 이용하여 분석된 염기서열에서 물질대사 경로를 밝히고, 생리 기작을 이해하기 위한 기본적인 정보를 얻고 있다. 예를 들어 환경 변화에 표지종(indicator species)이 반응하는 기작이나, 유용물질의 생산을 유발하는 자극, 유전자 치료의 타겟이 되는 새로운 유전자의 발견 등을 유전체 정보에서 얻을 수 있다. 병원성 세균에 대한 백신을 개발하는데 필요한 의학적인 문제를 해결하는데도 유전체 정보가 활용될 수 있다. 또한 해수 표면에 풍부하지만 배양은 되지 않던 해양 미생물의 광합성 기작과 일차 생산성과 같은 생태학적인 정보도 얻을 수 있다. 산호, 해면, 관벌레와 같은 많은 해양 생물에는 많은 양의 다양한 공생 미생물이 살고 있다. 이들의 유전체 분석은 숙주와 공생체의 관계를 이해할 뿐만 아니라, 공생 관계를 통해 합성되는 신약이나 새로운 대사물질을 발견하는데 도움이 될 것이다.

해양 미생물과 유전체학

많은 생리활성 물질이 해양 미생물에서 유래하지만, 대부분의 해양 미생물은 배양이 되지 않는다. 이런 문제를 해결하기 위하여 해양 환경 샘플에서 전체 DNA 를 추출하여 염기서열 분석을 시도한다(생태학적 유전체학). 분석된 염기서열을 기초로 특정 유전자를 클로닝한 뒤 발현시키면, 배양되지 않은 미생물에서 유래한 생리활성 물질을 발견할 수 있다. 이 방법은 배양되지 않는 토양세균에서 항생제용 단백질을 발견하는데 성공적으로 활용된 바 있다.

DNA Microarray

Microarray 기술은 유전체 수준에서 어떤 생물이 특정한 변화에 어떻게 반응하는지를 연구하는 초고속 분석기술이다. DNA microarray 는, 수천~ 수만 개의 단백질을 암호화하는 DNA 조각을 유리 슬라이드나 나일론 막과 같은 고정된 구조물위에 배열한 뒤 형광물질로 표지된 핵산과 혼성화 반응을 시켜 유전자의 발현 양상을 비교하는 방법이다. 예를 들어 오염물질에 노출되거나, 생리활성 물질을 투여하거나, 온도를 변화하는 등 환경 스트레스를 받기 전과 후의 유전자 발현 양상의 차이를 DNA microarray 로 비교할 수 있다. 따라서 이 방법은 환경 모니터링, 생물정화, 신약 개발의 강력한 도구로 활용할 수 있다. 또한 유전체가 완전히 밝혀진 생물을 기준으로 다른 생물과의 유전체 수준의 차이를 비교하는데도 DNA microarray 가 활용될 수 있다. 이런 비교는 각각의 환경에서 유래한 서로 다른 개체나 품종을 구분하는데 응용될 수도 있다. 병원성 미생물을 연구하는 학자들은 이런 비교 방법을 병원균의 병원성 유발부위(pathogenicity islands)를 찾는 데 이용할 수 있다. 마찬가지로 DNA microarray 방법은 해양 생물에서 생리활성 물질을 합성하는데 관여하는 유전자를 신속하게 찾는 데 이용할 수 있을 것이다.

단백질체학

단백질체학은 어떤 생물의 유전체에 의해 발현되는 단백질의 특징을 총체적으로 연구하는 분야이다. 이를 통해 단백질의 기능을 밝힐 수 있다. 신물질을 찾기 위해서는 단백질의 변형(modification)을 이해하는 것이 더욱 중요해지고 있다. 유전체학, 단백질체학에 고전적인 미생물 배양을 덧붙인다면 환경 변화에 대한 미생물의 적응, 새로운 대사물질이나 병원성 물질의 식별, 환경의 생물정화 등을 이해하는데 필요한 중요한 정보를 얻을 수 있을 것이다.

해양 생명공학에 유전체학과 단백질체학의 적용을 촉진하기 위한 권고

- 유전체 염기서열 분석, 단백질체학, 생물정보학과 다양한 해양 환경의 난배양성 미생물을 실내 배양하지 않고 조사하는 방법을 통합하라.
- 해양 생명공학 연구진이 초고속 스크리닝과 생물정보학의 시설을 활용하게 하라.

- 다양한 연구진의 합의하에 유전체 염기서열 분석을 위한 모델 생물을 선정하고 우선순 위 목록과 희망 목록을 작성하라.
- 서로 다른 생물의 유전체 차이를 결정하기 위한 array 를 개발하라.
- 생리활성 물질이나 신약 개발에 사용하는 신속한 스크린 방법으로서, 모델생물의 유전자 발현 패턴을 결정하기 위한 전체 유전체와 EST(expressed sequence tag) array 를 밝혀라.
- 환경에서의 유전자 상호조절이나 기능을 확인하기 위한 환경 유전체 microarray chip 을 개발하라.
- Array 를 개발하고 표준화하는데 드는 비용을 줄여라.
- 가설을 세워 실험하는 연구자들이 활용할 수 있도록 공용 데이터베이스를 통해 유전체 염기서열 분석과 기능 유전체학 연구 결과를 제공하라.

1.3. 생체물질과 생명공학

해양 생물에서 유래한 거대 생체물질(**macro-biomaterial**)의 새로운 특성

해양 생체물질은 유기물, 세라믹, 다당류로 구성된 폴리머의 이질적인 집합체로, 병을 치료 하는 새로운 접근을 가능하게 해준다. 예를들어 산호 골격이나 성체의 가시는 미세한 구멍이 서로 연결되어 네트워크를 이루는 구조를 하고 있는데, 이런 기하학적인 물질의 특성은 혈관을 접 합하거나 정형외과의 교정 수술에 이용되고 있다. 자연계의 포선형(뭍뭍 감는 형태)의 기하구조와 다른 생물의 부착을 방지하는 산호 표면의 특징을 인식할 때 생명공학 기술을 통해 생물모조나 생체물질 생산에 성공적으로 접근할 수 있다. 해양 생물에서 생체물질의 새로운 모델을 찾을 수 있다. 해양 생물에 풍부한 저장용 바이오폴리머(예, polyhydroxyalkanoate)가 이식용 생물 의료기구에 도입되어 왔다. 바다 게나 갑각류에서 추출한 키틴을 이용하여 약물 수송체와 같은 고가의 생 물 의약품을 제조하는 일도 전망이 밝다. 키틴과 키토산 바이오폴리머는 항생제를 포함한 다양한 의약 원료의 운반체로 쓰일 수 있고, 찰과상이나 궤양 부위의 재생용 드레싱제로 이용될 수 있다. 또한 저장용 바이오폴리머(특히 polyhydroxybutyrate)와 산호절편의 새로운 결합을 뼈 치료용 골격 조립에 응용하려는 연구가 진행되고 있다.

표면에서 이루어지는 일

바다의 표면도 생명공학의 응용을 위한 연구와 탐사가 필요한 곳이다. 물에 잠겨 있는 자연 구조물은 가급적 생물에 의한 부식과 접촉을 억제하면서도 특정 생물이 표면에 서식하는 것은 허용한다. 예를들어 홍합(*Mytilus edulis*)의 족사(byssal threads)와 부착구(adhesion disc)는 강한 파도와 같은 고에너지 환경에서도 부착을 유지하게 해 주는데, 이들은 생물의학에 응용될 수 있다. 그러나 상업화를 위해서는 생물촉매와 접착성의 바이오폴리머가 방출된 후 변형되는 치환과정이 밝혀져야 할 것이다. 바닷속 표면 뿐만 아니라, 물과 바다의 경계면도 인공 폐나 생물 유탄유 의 생명 공학적인 모델과 생체물질의 공급원으로 중요한 의미를 갖는다.

새로운 해양 생체물질(**biomaterial**)의 응용

해양 생물의 생리학적 기작을 이해할수록 생물의학의 도구가 발달할 영역이 많다. 예를 들 어, 산호의 성장과 치료는 뼈의 발달과 치료를 이해하는데 도움을 줄 것이다. 새로운 광촉매 물질 이 해수 표면에서 발견될 수도 있다. 물속에서 스스로 깨끗하게 하는(self-cleaning) 식물이나 동물 의 표면을 생명공학으로 이해한다면, 건조한 안구나 건조한 입으로 고생하는 사람들을 도울 수 있을 것이다. 대형 갈조류와 기타 해조류에서 아가, 알긴산 및 식품첨가물을 개발하여 지속적인 생산과 경제적인 성공을 거둔 예는 해양 생명공학에서 앞으로 해양 생체물질을 이용하는데도 모 델이 될 것이다. 또한 마이크로- 또는 나노 단위의 새로운 해양 생물의 특징은 생체물질과 약물 수송의 탁월한 본보기가 될 것이다.

해양 생체물질의 개발을 촉진하기 위한 권고

- 해양 생체물질을 생물학이나 환경공학에서 이용할 수 있도록 새로운 공급원을 탐색하고, 새로운 물리 화학적 특성을 밝히는데 집중하라.

1.4. 해양 생명공학의 공공 정책, 협력, 정책지원(outreach)

지적 재산권과 기술 이전

해양 신물질의 상업적 개발은 복잡하고, 시간이 소요되며, 많은 비용이 들고, 위험한 일이다. 따라서 잠재적인 생산물에 특허나 저작권, 등록상표 등을 통해 개인의 지적 재산권을 보호하여 상업적인 개발을 촉진할 필요가 있다. 그러나 대학과 같은 학계는 외부에서 연구비를 지원받기 때문에 일반적으로 연구 성과를 외부로 공개해야 한다. 따라서 산학 연계를 촉진하기 위하여, 대부분의 대학은 라이선싱을 통해 기술 이전을 하도록 장려하고 있다.

규제 (regulatory process)

연방 규정(Federal regulations)은 인간의 건강이나 안전과 관련이 있는 신물질의 개발과 마케팅을 조절하고 있다. 전임상과 임상 단계의 상품 개발은 규제 과정과 관련이 있어 평균 5~7 년의 기간과 \$1,500 만 ~ \$2 억 정도의 비용이 소요된다. 시장에 나온 상품(표 1, 2)과 산업화 과정을 밟고 있는 상품(표 3)들이 있으나, 아직까지 실험실에서 개발된 해양 신물질이 초기 산업화 과정으로 발전하는 경우는 효과적이거나 성공적이지 못하다. 이런 병목을 극복하기 위해서 해양 과학자들은 보다 적극적으로 지적 재산권이나 규제를 배울 필요가 있다.

다양한 협력을 통한 자원의 유지

해양 생명공학의 성공적인 발전은 근본적으로 해양 생물다양성과 연관되어 있으므로 생물다양성을 보호하는 노력이 필요하다. 또한 해양 생물자원의 장기적인 보전과 경제성을 확보하기 위한 협력이 요구된다. 해양 생물의 지속가능성은 해양 생명공학의 발전을 위한 중요한 도전으로, 대량의 해양 생물 채취가 시작되기 전에 고려되어야 한다.

해양 생명공학에 대한 대중의 인식과 이해 증진

과학자들은 대중이 해양 생명공학의 가능성과 잠재적인 문제점을 이해하도록 정보를 제공할 필요가 있다. 과학과 교육, 산업과 언론 분야에 속한 개개인을 연결하여 대중이 원하는 교육을 위하여 다양한 접근 방법을 개발해야 한다.

해양 생명공학의 연구개발, 협력, 정책지원의 증진을 위한 권고

- 가능한 보다 많은 생산물이 상업화되도록 해양 과학자들에게 지적 재산권과 규제를 적극적으로 교육시켜라.
- 해양 신물질의 상업화를 촉진하기 위하여 산학 연계의 전통적인 연구에 대한 학술적인 보상을 증가시켜라.
- 투자자들이 해양 자원 개발을 지속적으로 지원하도록 투자자간의 협력을 이끌어 낼 혁신적인 접근법을 개발하라.
- 대중이 오해나 잘못된 인식에 근거한 불안을 갖지 않도록 대중에게 해양 생명공학의 가능성과 문제점을 교육시켜라.
- 대학의 기술 이전 서비스를 증진시켜라.

표 2. 상업적으로 활용되고 있는 해양 유래 의학 연구용 탐침(probe)

Source	Probe	Function	Price
Sponge	Manoalide	Phospholipase A2 inhibitor Protein	\$120/mg
	Calyculin A	phosphatase inhibitor	\$105/25 µg
	Luffariellolide	Phospholipase A2 inhibitor	\$100/mg
	12-epi-scalaridial	Phospholipase A2 inhibitor	\$136/mg
	Latrunculin B	Actin polymerization inhibitor	\$90/mg
	Mycalolide B	Actin polymerization inhibitor	\$212/20 µg
	Swinholide A	Actin microfilament disruptor	\$100/20 µg
Dinoflagellate	Okadic acid	Protein phosphatase inhibitor	\$75/25 µg
Bryozoan	Bryostatin 1	Protein kinase C activator	\$88/10 µg
Sea hare	Dolastatin 15	Microtubule assembly inhibitor	\$125/mg

SOURCE: BioMol [www.biomol.com].

표 3. 개발 허가를 받은 해양 유래 항암제

Marine Source	Drug	Organism	Current Status
Sponge	Discodermolide	<i>Discodermia dissoluta</i>	To enter Phase I trials in 2002; licensed to Novartis
	Isohomo-halichondrin B	<i>Lissoden doryx</i> sp.	Licensed to PharmaMar S.A.; in advanced preclinical trials
	Bengamide	<i>Jaspis</i> sp.	Synthetic derivative licensed to Novartis; in clinical trials
	Hemiasterlins A & B	<i>Cymbastella</i> sp.	Derivatives to enter clinical trials in 2002; licensed to Wyeth-Ayerst
	Girolline	<i>Pseudaxinyssa cantharella</i>	Licensed to Rhone Poulenc
Bryozoan	Bryostatin 1	<i>Bugula neritina</i>	In Phase I/II clinical trials in U.S./ Europe; U.S. National Cancer Institute (NCI) sponsored trials
Sea hare	Dolastatin 10	<i>Dolabella auricularia</i>	Phase I clinical trials in U.S.; NCI sponsored trials
Tunicate	Ecteinascidin 743	<i>Ecteinascidia turbinata</i>	Licensed to PharmaMar S.A.; in Phase III clinical trials in Europe and in U.S.
	Aplidine	<i>Aplidium albicans</i>	In Phase II clinical trials; licensed to PharmaMar S.A.
	Isogranulatimide	<i>Didemnum granulatum</i>	Licensed to Kinetik, Canada
Gastropod	Kahalalide F	<i>Elysia rubefescens</i>	In Phase I clinical trials; licensed to PharmaMar S.A.
Actinomycete	Thiocoraline	<i>Micromonospora marina</i>	Licensed to PharmaMar S.A.; in advanced preclinical trials

SOURCE: Data from David J. Newman, National Cancer Institute, Natural Products Branch, Frederick, Md.

2. 해양 생명공학의 환경적 측면: 1999년 워크숍 개괄

2.1. 생물정화

상당한 양의 기름이 해저와 배에서 방출되고 있다. 하루에 소비되는 1.2×10^{10} 리터의 기름 중에서 적은 비율(<0.0035%)만 흘러나온다고 해도 연간 전세계 해양으로 흘러 들어가는 기름은 1억 2천만 갤론이 넘는다. 드물지만 대량 유출 사고가 발생기도 하며, 이런 경우 가능한 빠른 시간 안에 적당한 방법으로 기름을 제거해야 한다. 생물정화란 자연 분해 과정을 촉진시키는 정화 기술을 뜻하며, 이미 알래스카에서 Exxon Baldez 유출 이후 괄목할만한 성공을 거두고 있다. 이 기술을 해안 습지, 항구, (준설된) 해안 퇴적토 등에 적용한다면 정화 과정을 더욱 촉진하게 될 것이다.

유전체학과 단백질체학, 배양 기술과 환경정화 실험의 협력 연구가 생물정화의 빠른 발전을 촉진할 것이다. 습지 환경이나 준설된 해안 퇴적토는 모두 부서지기 쉬운 물질로 이루어져 부주의한 인간의 개입으로 득보다는 실이 더 많을 수 있다. 늪지에 물리적인 처리를 하면 초기 오염보다 더 위험할 수 있다. 생물정화는 효과적인 비용으로 환경에 적당한 처리를 제공할 수 있다. 생물정화에 사용할 미생물의 물질대사를 이해하기 위하여 기초과학과 응용 분야에서 지속적인 노력이 필요하다.

2.2. 환경의 건강

해안 인구가 지속적으로 증가하면서 해안 환경의 자연 과정(natural process)은 점점 더 무거운 짐을 지게 되었다. 어업은 감소하고 있고, 해안가 휴양지의 쓰레기 오염, 화학 비료가 녹아 있는 우수(빗물), 독성 와편모조류, 산호초의 감소 등에 관심이 높아지고 있다. 북캐롤라이나와 체사피크 만에서 1990년대 말에 일어난 독성 미세조류 *Pfiesteria*의 출현과 같은 해로운 조류의 대발생은 신문 지상에서 거의 히스테리와 같은 반응을 불러일으켰다. 과도한 무기 영양물질이 중요한 요인이라고 추정되고 있으나, 아직 그 원인에 대해서는 반론이 많은 상태이다. 이런 해로운 조류의 대발생은 어부와 같은 개인뿐 아니라 지역 사회에 금전적인 손실을 초래했다. 이런 심각한 사건을 방지하기 위해 효율적인 비용을 투자하는 것이 많은 이익을 줄 것이다. 만일 완전히 방지하기 어렵다면 발생 기간을 최소화하는 조절 전략을 개발하는 것이 필요하다. 한가지 가능성은 물에 녹아 있는 미량 원소를 조절하는 것이다. 또 다른 가능성은 대발생이 시작될 때 특정 병원균을 투입하는 생물학적 방제이다.

건강한 해양 환경, 특히 건강한 산호초는 지역 사회에 경제적인 이익을 준다. 세계적으로 가장 큰 산업의 하나인 관광은 건강한 산호 생태계를 요구하지만, 건강한 해양 환경은 감소 추세에 있다. 이런 감소의 원인은 물속의 영양분과 염도의 증가와 해양 생물의 질병의 증가에 있다.

해양 생명공학, 특히 유전체학과 단백질체학에서의 새로운 기술의 발달은 독성 생물의 초기 증식을 감별하거나 분포 범위를 확인하고 생물학적인 방제물질을 확인을 돕는 획기적으로 민감한 진단 테스트를 가능하게 한다. 또한 이 기술은 산호초와 다른 환경을 괴롭혀온 많은 질병을 유발하는 요인을 찾아내는데 활용될 수 있다. 뿐만 아니라 이 기술은 독성 생물이나 질병의 발생을 용이하게 하는 조건을 진단하는데 활용될 수 있다.

산호초와 같이 복잡한 생태계의 회복도 중요하다. 이런 회복을 위해서는 양식을 통해 대체 생물을 기르는 것이 필요할 수 있다. 많은 패류와 갑각류는 생식과 유생의 탈피가 특정한 화학물질에 의해 조절받는데, 저렴한 유사물로 원하는 효과를 촉진시킬 수 있다. 예를들어, 과산화수소는 특정 prostaglandin의 대체물로 사용될 수 있다. 다양한 무척추 동물에서 이런 발견이 가능하며 회복이 필요한 다양한 생물을 대단위로 발생시키는 기술이 주목받을 것이다.

2.3. 인간의 건강

공공보건 분야의 주된 관심 중의 하나가 해양 환경이 병원성 미생물(특히 사람의 배설물에서 유래한)에 노출되는 위험이다. 안타깝게도 잠재적으로 위험한 미생물이 너무 다양해서 오염에

대한 일상적인 모니터링이 “표지 생물(indicator organism)”을 찾는데 의존하고 있다. 현재 사용되는 테스트는 미생물의 배양이 필요하다. 그러나, 분자생물학적 기법을 통해서도 즉석 테스트가 가능한데, 예를 들어 PCR 로 특별히 문제가 되는 생물을 진단할 수 있다. 앞으로는 real-time PCR 을 통해 휴양용 해변의 건강-위험 모니터링을 할 수 있을 것이다. 독성 외편모조류도 인간의 건강을 위협하는 생물로 대표되고 있는데, 이런 독성 물질의 분석 기법이 개발되어야 할 것이다.

해양 생명공학의 환경적인 응용을 높이기 위한 권고

- 해양 환경에서 기름이나 다른 오염물질이 환경에 끼치는 영향을 이해하는데 분자생물학 기법이 도움이 될 수 있는 가능성을 조사하라. 분자생물학 기법은 또한 정화 과정을 추적하고 정화시키는 노력을 증진해야 할 때를 결정하는데 사용될 수 있다.
- 해양 생물의 질병의 특성이나 발생과정을 연구하기 위해 유전체나 분자생물학의 다른 최신 기법을 활용하라. 병원균을 배양하는 방법을 개발해야 한다. 유사한 방법이 회복되고 있는 산호초의 다양성을 이해하는데 필요할 것이다.
- 외편모조류나 해양 환경에 서식하는 병원균과 같이 잠재적으로 위험한 생물을 모니터링하기 위하여 유전체나 다른 최신 분자생물학 기술을 개발하라.

3. 2001 년 워크샵: 신약의 발견과 개발

3.1. 기초연설: 해양 생명공학의 약속 지키기

Dr. Rita Colwell (Director, National Science Foundation)

생명공학은 크게 생물의학, 농업, 산업, 환경이라는 네 개의 시장으로 구분되는데, 해양 생명공학은 생물의학, 농업, 산업, 환경 분야에 모두 적용될 수 있다. 해양 생명공학은 해조류와 해양 무척추동물에서 의학 및 산업적으로 중요한 화학물질을 생산하는 일, 형질전환 어류나 갑각류, 연체 동물을 식량 자원으로 생산하는 일, 유전자 조작 의약품과 백신을 생산하는 일을 포함하고 있다.

해조류는 식량뿐만 아니라 카라기난, 비타민, 영양소, 사료첨가제 등을 생산하는 풍부한 자원이다. 갑각류의 외골격을 구성하는 다당류인 키틴과 키토산은 냉동 식품의 유허제, 농업에서 항균(antifungal)제, 의학 분야에서 봉합사와 습포제(poultice)로 이용되고 있다.

해양 생물이 생산하는 독성 물질은 의약품에 활용되는데, 예를들면 해변에서 분리된 항바이러스제 acyclovir 와 AZT, 항암제 Ara-C, 해양 균류에서 추출된 항생제인 cephalosporin 등이 있다. 카리브해에 서식하는 연질 산호 *Pseudopterogorgia elisabethae* 에서 추출한 해열제 pseudopterosin 도 피부보호제로 사용 허가를 받았다. 해양 산호에서 유래한 hydroxyapatite 도 사람의 골절 재생이나 치료에 사용하도록 FDA 에서 허가를 받았다. 투구게(horseshoe crab) 혈액에서 약과 의료기구에 오염되어 있는 내독소를 한시간 이내에 찾아내게 해주는 LAL(limulus ameocyte lysate)의 아이디어를 얻었다. 해양 무척추동물인 이끼벌레 *Bugula neritina* 에 공생하는 박테리아가 항암물질인 bryostatin 의 실제 생산자라는 것을 발견하기도 했는데, 앞으로 생산에 관여하는 유전자를 분리하면 bryostatin 의 대량생산이 가능할 것으로 보인다. 심해저 연구도 활발한데, 태평양 열수구에 서식하는 생물들의 유전체가 분석되었으며 이 결과에서 의약품, 열 저항성 및 압력 저항성 효소가 생산될 것으로 기대되고 있다.

생명공학이 약속하고 있는 성과를 얻기 위해 정부는 생명공학 연구지원을 확대해야 한다. 미국의 경우, NSF(National Science Foundation)에서 1999 년 한 해동안 \$1,200 만의 연구비를 해양 생명공학에 투자했으며, NOAA(National Oceanic and Atmospheric Administration)는 \$1,000 만, ONR(Office of Naval Research)는 \$560 만의 연구비를 해양 관련 연구에 투자했다. 이들은 2002-2007 년 예산을 위해 매년 \$1,000 만의 증액을 요구한 바 있다. 앞으로 해양 관련 연구비 확보를 위해 미 연방뿐만 아니라 전 세계적으로 노력과 협력이 이루어져야 할 것이다.

3.2. 신약 발견을 위한 해양 생물다양성의 이용

William Fenical, Ph.D. (Director, Center for Marine Biotechnology and Biomedicine Scripps Institution of Oceanography)

생물다양성은 풍부한 화합물질을 찾는 열쇠이다. 육상 생물이 17 개 문으로 대표되는데 반해, 전세계 해양 생물은 34~36 개의 문으로 구성되어 있다. 예를 들어 산호초의 종다양성은 1,000 종 /m² 에 이른다. 따라서 신약 발견을 위한 도전은 해양 생태계에서 이루어져야 한다. 1980년대 중반 이후 신약 개발을 위하여 해면과 균집을 이루는 해양 무척추동물에서 새로운 천연물을 탐색한 결과, 2,500 개 이상의 구조적으로 다양한 물질이 발견되었다. 이 중 일부는 제약회사에 넘겨졌으며, 일부가 임상 또는 전임상 과정에 있다. 예를들어 byrostatin-1, ecteinascidin 743, dolastatin-10, spongistatin 이 항암제로 개발되고 있는 중이다.

해양 생물의 종다양성은 동물이나 식물보다는 미생물에 잠재되어 있다. 일반적으로 1 mL 의 바닷물에 1 백만의 미생물이 살고 있는데, 이 중 대부분은 배양되지도 않았고 알려지지 않고 있는 실정이다. 동식물의 표면이나 내부에 서식하며 균집을 이루고 있는 미생물이나 심해저 바닥에서 유기물을 분해하여 살고 있는 미생물도 아직까지 거의 연구되지 않았다. 새로운 종류의 방선균 (항생제와 신약 생산 후보 균주)도 해저 토양에서 새롭게 발견되고 있다. 육상 미생물에서도 120 개 이상의 신약이 개발되어 판매되고 있는 성공적인 역사를 감안해 볼 때 해양 미생물에 대한 체계적인 연구는 반드시 필요하다. 이를 위해 해양 미생물을 배양하는 새로운 방법을 고안해야 한다.

3.3. 신약 발견의 원천인 해양 천연물: 기회와 도전

Guy T. Carter, Ph.D. (Director, Natural Products Chemistry and Discovery Analytical Chemistry, Wyeth-Ayerst Research)

천연물에서 신약을 발견과정에서 생물정보학이 새로운 정보를 제공하고 있다. 이 중 가장 중요한 부분은 메타게놈 같은 다양한 유전체 정보를 활용하여 배양되지 않는 미생물과 같은 막대한 새로운 자원을 이용하는 것이다. 그러나 생물정보학을 활용하는 경우에도 장애물은 존재한다. 우선 해양 미생물의 생합성 능력이나 생리학적 특징을 이해하는 것이 필요하다. 또한 생리활성을 갖는 새로운 새로운 해양 천연물을 발견하기 위해서는 분석 범위가 넓어야 한다.

Wyeth 의 해양 천연물 프로그램은 1990 년 이래로 미생물 자원에 집중해 왔다. 이 프로그램은 해양 환경과 해양 생물과 관련된 미생물을 열대와 아열대 지역에서 광범위하게 수집했다. 도전과 기회를 보여주는 한 가지 예는 열대 해역의 우렁쟁이 *Polysyncraton lithostrotum* 에서 분리한 미생물이다. *P. lithostrotum* 는 항생제인 *namenamicin* 을 생산하는 것으로 알려졌는데, 이 항생제의 합성을 담당하는 미생물을 찾기 위해 이 생물에서 6 속 10 종의 미생물을 분리하였다. 그러나 이 중에서 *namenamicin* 을 합성하는 균주는 찾지 못했고, 대신 분리한 미생물 중에서 *Micomonospora lomaivitiensis* 가 새로운 종류의 dimeric bis-diazo 화합물인 *lomaiviticin A* 를 합성하는 것을 밝혀냈다. 해양 천연물에서 신약을 발견하는데 병목은 생물 및 화학적 평가와 최종 생산을 위한 충분한 양의 원료를 공급하는데 있다. 따라서 화학 합성 또는 생물을 이용한 합성 방법의 개발이 진정한 도전으로 남을 것이다. 뿐만 아니라 생물학적인 기작과 잠재적인 의학적인 역할이 연관되는 경우, 화학적 합성이나 분해 또는 변형을 통해 중요한 pharmacophore 를 찾아야 할 것이다. 항암제인 *hemiasterlin* 연구 과정이 좋은 예이다.

3.4. 신약이 풍부한 해양의 이용: 탁솔과 Vinca alkaloid 의 교훈

Mary Ann Jordan, Ph.D. (Adjunct Professor and Research Biologist, University of California at Santa Barbara)

Leslie Wilson, Ph.D. (Professor of Biochemistry and Pharmacology, University of California at Santa Barbara)

지난 25 년 이상 많은 해양 천연물이 인류의 질병을 치료할 신약 개발을 위해 발견되었지만, 대부분 약리학적인 작용 기작을 알지 못해 그 중 일부만 개발되고 있다 (표 4). 해양 천연물 중 많은 화합물질이 화학자들에 의해 인식되지 않았던 구조를 가지고 있다. 그러나 이들의 작용 기

작에 대한 충분한 과학적인 입증과 정보가 있어야 상업적 개발을 위한 관심을 불러일으킬 수 있다. 탁솔을 포함한 몇몇 vinca alkaloid 의약품의 개발과정이 좋은 예가 될 것이다.

원래 탁솔은 30 년 전 채집된 태평양 주목에서 추출되었다. 세포내 미소관이 항암제의 확실한 목표물이 될 것이라는 의견이 있었고, 탁솔이 미소관 형성에 작용한다는 사실이 알려지면서 의약품으로 개발하고자 하는 관심이 집중되었고 성공적인 의약품으로 개발되었다. 암세포에서 미소관의 안정성이 깨지면 세포 주기에서 세포분열 시기가 차단되고 세포는 apoptosis 로 알려진 세포자살 과정을 거쳐 암세포가 죽게 된다. 그런데 탁솔을 비롯한 기존의 항암제는 특정 암세포에만 작용을 하므로, 신장, 이자, 뇌 등에 다양한 부위에 발생하는 암을 치료하기 위해서는 새로운 종류의 치료제가 필요하다. 따라서 해양 생물에서 이와 유사한 기능을 갖는 물질을 찾아내려고 노력하고 있다.

표 4. A Sampling of Undeveloped Marine Compounds with Significant Indications of Efficacy

Marine Source	Compounds	Potential Uses	Reference
Sponge <i>Trachycladus</i>	Onnamide F atode worm	Antifungal, antinem	Vuong et al., 2001
Sponge <i>Aka</i>	Kynureninase inhibitors	Neuroprotectants for use in	Feng et al., 2000
	Serotonin sulfate	AIDS-dementia and stroke	
Cyanobacterium <i>Lyngbya</i>	Hermitamides A, B	Anticancer	Tan et al., 2000
Sponge	Axisonitrile-3	AntiTuberculosis	König et al., 2000
Sea whip	Pseudopteroxazole	AntiTuberculosis	Rodriguez et al., 1999
<i>Pseudopteroorgia</i>			
Sponge <i>Ircinia</i>	Cheilanthane sesterterpenoids	Kinase inhibitors, multiple uses	Buchanan et al., 2001
Fungus <i>Acremonium</i>	Oxepinamide	Antiinflammatory	Belofsky et al., 2000
Fungus <i>Acremonium</i>	Fumiquinazoline	Antifungal	Belofsky et al., 2000
Natural source	Polycyclic acridines	Drug resistant lung cancer	Stanslas et al., 2000
Hydroid	Tridentatol A	Antioxidant inhibits LDL lipid peroxidation (superior to vitamin E)	Johnson et al., 1999
Ascidian	Lamellarin alpha 20-sulfate	AntiHIV virus	Reddy et al., 1999
Microorganisms	Cyclic depsipeptide Sansalvemide A	AntiPox virus (MCV)	Hwang et al., 1999
Natural source	Makaluvamines	Anticancer	Matsumoto et al., 1999
Crinoid	Gymnochrome D	Antidengue virus	Laille et al., 1998
Fungus <i>Phoma</i>	Phomactins	Antagonist of platelet activating factor	Sugano et al., 1996
Sponge <i>Cymbastela</i>	Diterpenes and others	Antimalarial	Wright et al., 1996
Xetospongia, <i>Agelas</i>	Xestospongine B, scepтрine, age	Cystic fibrosis, impotence, Alzheimer's, cancer	Vassas et al., 1996

3.5. 생태학의 역할: 새로운 목표를 발견하기 위한 메커니즘, 비교 생화학

Patrick J. Walsh, Ph.D. (Director, National Institute of Environmental Health Sciences, Marine and Freshwater Biomedical Science Center, Rosenstiel School of Marine and Atmospheric Science, University of Miami Scientific Director, National Center for Research Resources, National Resource for Aplysia)

비교생화학과 생리학 분야에서는 ‘각각의 실험에는 그 연구에 적합한 생물이 있다’는

“August Krogh 원리”가 통용되고 있다. 최근에 NRC 에서는 해양 또는 담수 동물이 인간의 질병 연구 모델로 유용하다는 견해를 보고한 바 있다. 수중생물의 몇 가지 특성이 포유류를 연구하는데 유의하다.

- 대부분 해양에 살고 있는 어류와 무척추 동물은 광범위한 계통적 다양성을 대표하며, 포유류의 다양성을 훨씬 넘어선다.
- 수중 생물은 호흡을 하는 표피와 각질이 없는 지느러미 표면을 갖고 있으며, 연구하고자 하는 화학 물질이 들어있는 물에서 이것들이 직접 노출되기 때문에, 비교분석을 적용할 때 보다 단순하고 자연스러우며 광범위하게 노출되는 시스템을 제공한다.
- 어류와 무척추동물은 변온성이기 때문에, 화학물질에 노출되는 것에 대한 온도의 영향을 직접적이며 실제적으로 연구할 수 있다.
- 많은 해양 생물은 자손을 많이 낳고, 체외수정을 하며, 세대가 짧고 배양이 쉽고, 포유류 콜로니를 유지하는 것보다 적은 비용이 들기도 하므로, 유전학적 연구에 훨씬 많은 기회를 제공한다. 배 발달을 직접 관찰할 수 있는 경우에는 유전학적 조작도 용이하다.
- 생물의학 연구에서 포유동물 사용에 대한 사회적인 거부감이 강해지고 있기 때문에, 수중생물은 훨씬 효과적인 비용으로 사회에서 수용할만한 천연물 관련 연구를 수행할 수 있게 해준다.

3.6. 천연물 화학과 생물학의 경계

Bradley S. Moore, Ph.D. (Assistant Professor, College of Pharmacy, University of Arizona)

천연물이란 생물이 보유하는 화학성분을 말하며, 오래 전부터 사람의 감염이나 질병치료에 사용되어 왔다. 자연계에 존재하지 않는 천연물을 생산하거나 새로운 대사 과정을 만들어내기 위해서, 원래의 생물이 아닌 하나 이상의 다른 생물의 시스템에서 2 차 대사산물 생합성 유전자를 발현시키는 것도 화합물 생합성의 한 방법이다. 다양한 구조의 화합물을 합성하기 위해서는 서로 다른 생합성 경로를 이끌어 내야 한다. 따라서 이 방법은 이용 가능한 생합성 유전자와 이 유전자 산물이 작용할 수 있는 반응의 다양성에 의해 제한 받는다. 현재까지 이 방법은 폴리케타이드 (polyketide)와 펩티드에 기초한 대사물질 공정에 집중되어 왔다. 글리코실화(glycosylation), 산화(oxidation), 메틸화(methylation), 아세틸화(acetylation)와 같은 반응이 구조 다양화를 위해 추가되고 있다.

해양 미생물 유래 천연물은 전통적인 원료와 거의 중복되지 않는 새로운 공급원으로 부각되고 있다. 이를 위해서는 해양 생물 시스템에서 생합성 유전자가 많이 발견되어야 하는데, 현재까지 bacteriostatic polyketide enterocin 과 peptide microcystin 의 두가지 해양 천연물 생합성 유전자 클러스터만이 클로닝 되었다. 앞으로 terpenoid 와 halogenation 생합성에 관련된 유전자들이 새로운 생합성 영역을 열어줄 것이다.

해양 무척추동물이 회귀하거나 채집이 어렵고 성장이 느리거나 이들의 채집이 환경에 영향을 주는 경우, 해양 생명공학은 공생 미생물을 배양하거나 생합성 관련 유전자를 다른 생물에서 발현시키는 등의 방법으로 원료 공급 문제를 해결할 수 있다. 서로 다른 해양에서 서식하는 해면의 공생 미생물에 대한 분자계통학적 분석을 통해 해양 플랑크톤이나 퇴적토와 구별되는 미생물 군집이 밝혀진 예도 있다. 이 미생물들을 배양하고 2 차 대사 경로에 관련된 유전자 클러스터를 이질적인 미생물에서 발현시키는 것을 통해 새로운 물질을 생합성하는 새로운 방법을 개발하는 것이 앞으로 남겨진 도전과제라고 할 것이다.

4. 2001 년 워크샵: 유전체학과 단백질체학

4.1. 미생물 발견을 위한 초고속 배양

Stephen J. Giovannoni, Ph.D. (Director, Molecular and Cellular Biology Program, Oregon State University)

지구상의 미생물중 일반 아가 배지에서 배양되는 것은 1% 이하로 추정되고 있다. 기존에 알

려진 40 개의 원핵생물 문(phyla) 중에서 현재 23 개 문만이 배양되고 있는 중이다. 미배양 미생물은 의약, 산업 및 농업에 응용될 수 있는 새로운 분자와 효소를 개발할 수 있는 거대한 생물다양성의 보고이다. 새로운 미생물을 배양하기 위해 우리는 저영양 배지에서 세포를 분리하는 초고속 배양기법을 개발하였다. 이 방법으로 지난 3 년간 14 개의 채집지에서 약 2,500 균주의 해양 세균을 배양했다. 이것은 연안해수에서 약 14%의 세포를 배양한 것으로 기존의 방법보다 140 ~ 1400 배 높은 효율을 보였다. 배양된 생물중에서 신종 신속에 속하는 독특한 미생물이 많았다. 배양 세포의 90% 이상이 일반 고체 아가 배지에서는 자라지 못했다.

4.2. 유전체 혁명: 도전과 기회

Claire M. Fraser, Ph.D. (President, The Institute for Genomic Research)

미생물 유전체 분석 연구를 통해 새로운 물질 대사 개발, 새로운 진단법과 감염균의 처리, 환경 오염 제거나 대체 에너지 개발을 위한 생물학적 해법을 찾을 수 있다. 하지만 지금까지 분석된 미생물 유전체는 실험실에서 배양되는 종에 국한되어 있다. 그러나 배양되지 않는 종들, 특히 해양 환경에서 서식하는 미생물이나 미생물 군집의 유전체 분석이 우선적으로 수행되어야 할 것이다. 이런 연구를 위해서는 생물학, 수학, 컴퓨터 공학, 생물정보학, 물리학 분야에서 개발된 강력한 새 기술이 시스템 생물학으로 통합되어 이해될 필요가 있다.

4.3. 미생물 유전체학: 지금 어디로 가고 있는가?

Daniel Drell, Ph.D. (Program Manager, Microbial Genome and Cell Projects U.S. Department of Energy)

미생물 유전체 분석은 1994 년 시작된 이후, 미국 에너지성(Department of Energy, DOE)의 미생물 유전체 프로그램(Microbial Genome Program)이 기폭제가 되어 급격하게 증가하고 있다. 염기서열 정보로부터 새로운 유전자나 물질대사를 포함하여 광범위한 분야에서 새로운 발견을 할 수 있었다. 또한 아직까지도 기능이 알려지지 않은 유전자가 상당히 많이 남아있다.

유전체 분석 대상 미생물 중에는 극한 미생물이 많다. 즉 낮은 pH 나 끓는점 이상의 온도, 200 기압 이상의 압력, 치사 농도의 독성 금속, 강한 조사량의 방사능, 고염분 등 상상할 수 있는 최악의 환경에서 서식하는 미생물이 선발되어 왔다.

DOE 는 유전체에서 생명현상을 이해하기 위해 다음 단계의 연구를 아래와 계획하고 있다. (1) 단백질 복합체를 이해할수록 의약품질의 타겟과 세포 기능을 차단하는 지점의 숫자가 증가할 것이다. (2) 조절 네트워크를 보다 더 이해한다면 세포의 기능을 조절하는데 도움을 받을 수 있을 것이다. (3) 기능적인 다양성을 탐색하면 미생물이 다양한 환경에 적응하고 다양한 기질을 이용하는 메커니즘을 더 잘 이해할 수 있을 것이다. (4) *In silico* 의 모델 세포를 이용하게 되면 세포의 구조와 기능을 이해할 수 있는 가설을 더 많이 테스트할 수 있을 것이다.

유전정보로부터 세포의 기능을 이해하기 위해서는 복잡한 생물학적인 시스템이 그들의 부분의 단순한 합 이상이라는 것을 인식하고 새롭게 “재구성”하는 접근이 필요할 것이다. 단순한 미생물 세포로 시작하여 복잡한 다세포성 생물을 이해하는 것은 생물학의 모든 분야에서 거대한 도전이 될 것이다.

5. 2001 년 워크샵: 생체물질과 생명공학

5.1. 해산 진주담치 *Mytilus edulis* 에서 추출한 바이오폴리머의 산업화

Christine Benedict (Director, Quality Assurance Geneva Pharmaceuticals, Inc.)

교란이 심한 조건대에 서식하는 따개비나 홍합 같은 해양 동물은 젖은 상태의 미끄러운 바위 같은 고체 표면에 부착하여 살아간다. 이때 부착을 위해 사용하는 접착성 물질인 ‘polyphenolic protein’은 건조하거나 젖은 상태의 자연기질이나 인공기질 어느 표면이나 잘 붙는다. 금속이나 플라스틱 같은 물질뿐 아니라 뼈나 피부 같은 살아있는 조직도 붙일 수 있으며, 단백질이기 때문에 사람 몸 속에서 자연적으로 분해되기 때문에 외과 수술용 접착제로 사용될 수 있다.

BioPolymers 사는 10 개의 아미노산인 *decapeptide* 가 85 회 반복된 홍합의 접착성 단백질(MAP, mussel adhesive protein)을 의학과 산업용으로 이용할 수 있는 접착제로 상품화하였다. BioPolymers 는 천연 MAP 을 분리하여 실험실에서 세포를 배양할 때 세포 접착을 증가시키는 CELL-TAK 라는 상품으로 판매했다. 이후 화학적으로 합성한 *decapeptide* 가 MAP 과 유사한 고분자 copolymer 를 형성하며, 이것이 피부나 각막을 더 강하게 접착시킬 수 있는 것을 확인하였다. 그러나 천연 MAP 나 합성된 것 모두 치료 과정을 완성할 정도로 충분히 오랫동안 접착력을 발휘하지는 못했다. 새로운 화학물질과 개선된 폴리머 또는 cross-linking system 이 개발된다면 보다 다양한 접착제가 개발될 것으로 기대된다. 또한 DOPA 를 함유한 폴리머가 금속 부식을 억제하는 능력을 갖고 있어, 기본적인 부식방지 데이터를 얻은 뒤에는 이 폴리머를 페인트나 코팅제에 사용할 계획을 갖고 있다.

5.2. 스스로 정화하는 해수면: 생물윤활유, 저항 감소

Anne E. Meyer, Ph.D. (Principal Research Scientist, Biomaterials State University of New York at Buffalo)

해양 생물은 다양한 방법으로 저항은 줄이고 매끄러움은 증가시킨다. 많은 해양 생물이 평생 혹은 특정기간동안 표면에 생물이 부착하지 않은 상태를 유지한다. 해양 생물의 형태나 표면 조직 구조를 모방한 인공형태나 재질이 거시적인 수준에서 개발되어 왔다. 물과 접촉하는 표면의 저항을 감소하고 생물의 부착을 억제하는 특성은, 생물의 표면을 구성하는 거대분자나 분비물로 형성된 보호막 또는 점액성 물질에서 유래하기도 하고, 생물의 세포나 조직 표면에 내재된 낮은 표면 에너지에서 기인하기도 한다. 지난 30 년간 생물의 부착을 억제하는 방오페인트나 코팅제의 개발이 계속되어 패류나 관벌레와 같은 생물의 부착에 의한 배의 저항을 크게 감소시켰다.

앞으로의 과제는 해양 생물의 특성 연구를 통해 얻은 방오기작을 어떻게 생물의학 시장에서 활용하는가에 있다. 생물의학 분야에서도 스스로 제거되는 물질과 매끈하게 하는 코팅제가 필요하다. 대표적인 응용 분야로는 도뇨관, 심장 밸브, 콘택트렌즈 같은 이식 기구, 투석막과 같은 체외기구 등이 있다.

1995 년 National Institutes of Health 에서 “Biomaterials and Medical Implant Science”라는 제목으로 개최된 워크샵에서 안전하고 효과적인 의료기구의 제작을 위해 선행되어야 할 일을 다음과 같이 정했다.

- 생물학적인 구조나 기능에 의해 디자인된 생물학적인 물질
- 연구, 디자인, 교육에 걸친 다양한 학문을 연결하는 핵심 기반
- 새로운 물질과 코팅제를 합성하는 전략과 제조 방법의 개발, 그리고 새로운 물질이나 대체 물질 또는 개선된 물질의 개발

해양의 표면에는 박테리아를 비롯한 수많은 생물과 계면활성제, 단백질 등이 존재한다. 이 해수 표면층의 주요 기능은 대기와 물 사이의 가스와 화학물질의 교환을 조절하는 것이다. 이런 기작을 생물의학에 응용할 수 있을까? 해양 계면활성제와 단백질에서 폐, 신장, 간을 치료하는 기술을 제공받을 수 있을까? 해양 부유생물이나 플랑크톤에서 분리한 생물학적으로 적합한 산소운반물질을 인공혈액에 사용할 수 있을까? 해양 표면의 단백질이나 계면활성제에서 눈과 입이 마르는 Sjogren 증후군을 극복할 물질을 얻을 수 있을까?

방오제와 저항 감소 물질은 해양 양식에서 파종과 수확 및 개발을 돕는 기술로 활용될 수 있다. 해양 환경은 윤활물질, 방오물질, 물질 교환 필름 등 많은 분자의 제공처로서 큰 잠재력을 계속해서 보유할 것이다.

5.3. 해양 골격구조물에서 유래한 균일한 미세구멍을 갖는 생체물질

Rodney A. White, M.D. (Professor, Vascular Surgery, Harbor-UCLA Medical Center)

Eugene W. White, Ph.D. (X-ray Analytical, Inc.)

고도로 연결된 미세한 구멍을 가진 물질을 합성하는 것은 매우 어렵다. 그러나 탄산 칼슘 골격을 가진 해양생물의 도움을 받아 원하는 특성을 가진 물질을 제작하는 것이 앞으로 가능

할 것이다. 해양 생물의 탄산칼슘 골격에 금속, 세라믹 또는 폴리머 등을 결합시킨 뒤 산성 용액에서 탄산칼슘을 제거함으로써 미세한 구멍이 있는 골격 틀의 복사본을 만들 수 있다. 이 미세구멍을 가진 생체 물질은 뼈, 혈관, 기관, 기타 손상 받은 장기나 조직을 대체하는데 활용될 수 있다.

5.4. 조직 공학, 약물 수송, 기타 의학적 응용을 위한 생체물질: 해양 자원

Cato T. Laurencin, M.D., Ph.D. (Helen I. Moorehead Professor of Chemical Engineering, Drexel University Clinical Professor of Orthopaedic Surgery, Research Professor of Pharmacology and Physiology, MCP-Hahnemann School of Medicine)

Hydroxybutyrate 과 hydroxyvalerate 를 기초로 만든 폴리머는 박테리아에서 유래한 지방성 폴리에스테르에서 유래한다. 많은 박테리아, 그중에서도 *Alcaligenes eutrophus* 가 특정한 조건에서 탄소 저장원으로 이 물질을 생산한다. 생체물질로서 이들은 가격이 저렴하고 발효기술을 이용하여 손쉽게 생산할 수 있다는 점에서 실용적인 이점을 가지고 있다. 이들 폴리머의 분해는 효소 분해와 가수분해를 기본으로 한 표면 침식 기작에 의해 일어난다.

산호에서 유래한 hydroxyapatite 물질도 세포의 부착과 성장을 가능하게 한다. 거대구멍이나 미세구멍, 분해 정도 등의 요인이 세포와 조직 반응과 의학적 결과를 결정하는데 중요하다. Hydroxyapatite 물질은 단단한 조직의 재생을 위한 혼합 성분으로도 사용되어 왔다.

키토산은 해양에서 유래한 다당류로 의학적 응용 가능성에 관심이 증가하고 있다. 이 물질은 이식할 때 독성이 거의 없으며, 가압멸균과 같은 다양한 처리를 해도 안정성을 유지하는 것으로 알려져 있다. 키토산은 거대물질과 결합하여 콜로이드성 입자를 형성할 수 있다. 이때 DNA 와 결합하면 나노 수준에서 물질 운반이 가능해진다. 또한 항생제에서 항암제까지 약물을 운반하는데도 활용될 수 있다. 이 다당류는 입, 코, 비경구를 통해 전달될 수 있다는 이점이 있다. 키토산은 연골세포(chondrocyte), 골아세포(osteoblast)와 같은 간충직 세포(mesenchymal-driven cell)와 친화력이 높아서, 조직공학적인 근육골격계에 응용 가능성이 높다. 이와 같이 해양성 생체물질은 생물학에 활용될 높은 잠재력을 안고 있다.

6. 2001 년 워크샵: 공공 정책, 협력, 정책지원

6.1. 산호초 생물에서 추출한 생물의약 물질

Andrew W. Bruckner, Ph.D (Coral Reef Ecologist, Office of Protected Resources, National Oceanic and Atmospheric Administration)

산호초는 지구상에서 가장 다양하고 가치있는 생태계이다. 산호초는 연간 약 375 억 달러의 경제적 및 환경적인 가치를 수백만의 사람에게 제공한다. 여기에는 식량, 건축 자재, 장식품, 관광, 레크리에이션, 해안선 보호 등이 포함된다. 산호초 생물에서 얻는 천연물은 아직까지 잘 알려지지 않았지만 매우 중요하다. 산호초에 사는 무척추동물은 의학, 농업, 산업 분야에서 사용되는 많은 종류의 생리활성 물질을 가지고 있다. 이런 물질은 항생제, 항암제, 골이식(bone graft), 피부 관리 제품, 생물 정화 물질 등으로 개발될 수 있다. 산호초의 생물다양성은 10% 미만이 알려져 있는 것으로 추정되며, 이중에서도 극히 일부만이 생물의약품의 원료로 개발되고 있다. 따라서 해양 유래 물질을 상업화 하는 과정에서 산호초 자원의 사용은 증가될 것이다. 그러나 산호초 생물은 최대한 보전하면서 자원을 사용하는 것이 필요하다.

산호초 생물에서 새로운 의약품을 개발하고자 할 때, 이런 생물의 수확이 산호초의 전 세계적인 감소로 이어지지 않도록 해야 한다. 산호초 생물의 지속가능한 수확을 위해 가장 먼저 이루어져야 할 일은 전통적인 단일종 중심의 어업 관리 방식에서 생물종과 환경 그리고 사회의 요구를 통합하는 생태계적 접근 방식으로 전환되는 것이다. 생물 자원을 제공하는 나라와 이익을 나누는 것도 산호초를 보전하기 위한 경제적인 인센티브가 될 수 있다. 해양 보전 지역을 설정하고 그 지역에 존재하는 자원과 다양성을 연구하는 것이 가능한 보전 전략이 될 수 있다. 또한 대상

생물이 산호초의 다른 생물과 어떤 상호 관계가 있으며 대상 생물의 분포와 풍부도를 조절하는 생태학적인 기작은 무엇인지에 관한 기초 연구도 필요하다. 특정 생물을 수확하는 것이 어떤 영향을 끼치는지 평가하고 다른 위험은 없는지를 확인하며, 생물이 지속적으로 유지되기 위해 필요한 할당량을 설정하는데 필요한 정보를 제공하는 등의 산호초 모니터링 프로그램은 더욱 강조되어야 한다.

개발도상국에게 산호초의 생물자원탐사(bioprospecting)는 천연물 연구와 개발로 수입을 얻고 생물 다양성 보전을 위한 경제적인 인센티브도 받는 기회를 제공한다. 생태계를 관리하는 접근 방법은 산호초 생물의 과도한 남획을 막고 신물질의 지속적인 공급을 가능하게 할 것이다. 그러나 어떤 생물에서 생리 활성이 있는 물질을 확인했을 때 그 생물을 보호하기 위해서는 추가의 전략이 필요하다. 왜냐하면 의학적인 평가를 위해서는 1 kg의 생리활성 물질이 필요하며, 상업적인 생산을 위해서는 보다 오랫동안 많은 양의 생물의 공급이 필요하기 때문이다. 이러한 경우 대상 생물을 사육번식 시키거나 양식하여 대량 생산하는 것이 한가지 방법이 될 수 있다. 산호초 자원은 제대로 관리되어야 회복되는 특징을 가지고 있다. 산호초 생물이 남용된다면 이들은 언제든지 멸종될 수 있다. 그때 이들 생물에서 얻을 수 있는 잠재적인 의약품은 영원히 사라지게 될 것이다.

6.2. 천연물의 발견과 개발을 위한 생산적인 협력관계

Joshua Rosenthal, Ph.D. (Deputy Director, Division of International Training and Research, Fogarty International Center, National Institutes of Health)

전 세계적인 신약 연구와 개발이 점차 다양한 기관의 협력을 통해 이루어지고 있다. 이러한 협력 관계에 관한 교환을 International Cooperative Biodiversity Groups (ICBG)에서 얻을 수 있다. ICBG는 다학제간 국제 콘소시엄으로, 다양한 형태의 공공 기관과 개인 기관이 모여 천연물로부터 신약과 농업관련 제품을 개발하며 개발도상국의 과학과 경제 발전에 기여하고 생물다양성을 보전하기 위해 노력하고 있다. ICBG에 참여하는 비영리 기관은 NIH(National Institutes of Health), NSF(National Science Foundation), US Department of Agriculture 등에서 지원을 받고 있다.

천연물을 연구하고 있는 협력 기관은 대학, 사설 영리 기업, 정부 기관, 다양성 보전 기구, 지지 단체 등 다양한데, 이들은 관심과 입장에서 차이를 보이는 경우가 많다. 예를 들어 제약회사의 경우 회사가 합병되거나 신약개발 전략에 큰 변화를 겪게 되면 협력 프로젝트에서 철수하기도 한다. 생물을 제공하는 국가의 정부 기관은 생물의 이름, 채집 장소, 기타 천연물 관리를 효과적으로 할 수 있는 정보를 문서로 얻기를 바란다. 학자들도 자신의 연구 경력과 업적을 위해 연구 자료를 논문으로 발표하기를 원한다. 그러나 이와 반대로 제약회사는 일반적으로 연구 방법이나 발견 생물 등의 정보를 공개하기를 꺼린다. 생물 다양성 보전 기구도 생물의 채집을 최소화 하기 위해 구체적인 정보가 공개되지 않기를 바란다. 따라서 각 기관 사이의 의견 조율이 필요하다. 때로는 모든 협력 기관들이 공동 사업을 성공적으로 수행하고 있는데도 불구하고, 외부의 정치적이거나 법률적인 문제로 인해 난관에 부딪히기도 한다.

이런 협력 관계가 성공하기 위한 요인으로는 높은 과학 기술 수준, 조직의 안정성, 행정경영의 경쟁력, 전체 프로젝트를 총괄하는 리더십이 있다. 필자의 경험으로는 연구 프로그램의 안정성과 예측가능성은 학술 프로그램이 가장 높고, 그 다음으로 정부 프로그램이고 그 다음이 산업계이다. 참여하는 주체들 모두 공동 연구에 대한 관심과 열정을 비슷한 정도로 가질 때 지속적이고 강력한 협력관계가 형성된다. 또한 성공의 열쇠는 구성원들이 협력 조직의 관심과 능력과 적절한 계획을 충분히 이해하고 있는 것이다. 천연물 개발과 생명공학에서의 성공적이고 지속적인 협력 관계는 강력한 리더십과 신중하게 선택된 파트너, 상호 존중하고 공평한 환경에 달려 있다.

6.3. 해양 생물소재(bioprodukt)의 산업화: 지적소유권과 기술이전

Donald Gerhart, Ph.D (Director, Technology Transfer, University of Oregon)

신약이나 의학 장치가 상업적인 개발에 성공하는 과정은 비용과 시간이 소요되며 매우 복잡

한 과정이다. 성공적인 상업화는 10 년 이상의 기간 동안 한가지 목표를 이루기 위해 수천 명의 인력이 협조하며 노력해야 가능하다. 또한 이런 과정이 위험 부담이 크다. 따라서 해양 생명공학 기술의 상업화를 위해서는 최종 생산물이 시장에 진입한 이후, 그 생산물에 대한 독점을 보장해주는 지적재산권 보호가 필요하다. 지적재산권 보호는 특허, 등록상표, 저작권, 기업 비밀, 소유권 등 다양한 형태를 취할 수 있다.

해양 신물질이 대학이나 비영리 연구기관에서 발견된 경우, 원천 기술을 얼마나 상업적인 개발로 연결시키느냐에 따라 상업화의 성패가 결정된다. 대학-산업 기술 이전은 1945 년 Vannevar Bush 가 처음 구상되었고, 1980 년 Bayh-Dole 법안이 통과되면서 급격하게 증가하였다. 대학에서 산업체로 지적재산권의 합법적인 이전은 일반적으로 라이선스 동의를 통해 이루어진다. 최근 Association of University Technology Manager 에 따르면 대학에서 기업으로 기술이 이전됨으로써, 1999 년 한해 동안 미국에서 40 억 달러 이상의 생산품이 판매되었고 5 억 달러의 세금수입이 있었으며 270,000 개의 일자리가 창출되었다.

7. 결론 및 전망

우리 앞에는 새로운 도전과 기회가 있다. 우리를 둘러싸고 있는 바다에서 새로운 의약품과 신물질, 유용한 유전자와 생물 자원을 건져 올릴 수도 있고 이들을 그대로 바다에 수장시킬 수도 있다. 세계가 해양 생물의 가능성을 눈여겨 보며 이들을 개발하고자 도전하고 있는 이때, 연구자들의 관심과 정부의 지원은 우리나라를 해양 자원의 수혜국으로 만들 수 있을 것이다. 해양 환경과 생태계의 건강한 관리, 해양 생물의 다양성 파악, 해양 생물 유전자원과 천연물의 응용, 그리고 지속가능한 해양 생물 자원의 활용에 더 많은 관심과 연구가 이루어지기를 바란다. 바다는 우리의 미래다.