

극지적응 고유생물 유래 대사체의 상용화 구축사업

2016. 05. 31

한 국 해 양 과 학 기 술 원
부 설 극 지 연 구 소

제 출 문

극지연구소장 귀하

본 보고서를 “ 극지적응 고유생물 유래 대사체의 상용화 구축사업” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2016. 05. 31

연구책임자 : 임정한

참여연구원 : 김일찬

“ : 한세종

“ : 윤의중

“ : 김상희

보고서 초록

과제관리번호		해당단계 연구기간	2016. 04. 01~ 2016. 05. 31	단계 구분	(1) / (1단계)
연구사업명	중 사 업 명				
	세부사업명				
연구과제명	중 과 제 명	-			
	세부(단위)과제명	극지적응 고유생물 유래 대사체의 상용화 구축사업			
연구책임자	임정한	해당단계 참여연구원수	총 : 5 명 내부 : 5 명 외부 : 0 명	해당단계 연구비	정부: 천원 기업: 천원 계: 천원
연구기관명 및 소속부서명	극지생명과학연구부		참여기업명	-	
국제공동연구	상대국명 : 이탈리아		상대국연구기관명 : ISMAR - CNR UOS Genoa		
위 탁 연 구	연구기관명 :		연구책임자 :		
요약 (연구결과를 중심으로 개조식 500자이내)					보고서 면수
○ 연구목적 - 미개발된 극지 고유생물 탐사와 대사체 분석을 통하여 극지 고유생물의 생물공학적 보전가치를 규명하고 활용기반을 구축하여 차세대 국가 성장동력을 창출함 (극지 고유생물 탐사 및 확보 및 극지 고유생물 유래 대사체 활용가치 규명) ○ 연구 수행 내용 1) 극지 고유생물 탐사 (극지 고유생물 확보 (남극 로스해, 네팔 및 동시베리아 등) / 남극 은어 생활사 규명을 위한 국제 공동 협력체계 구축 / 대사체 생성경로 파악 (극지환경 적응을 위한 발현체 규명) / 확보 생물의 기탁 및 종 보존 2) 극지 고유생물 대사체 활용가치 규명 (신규 추출물 확보 및 DB 구축 / MS 기반 대사체 라이브러리 확보 및 DB 구축 / 신규 대사체 탐색 및 물질 특성 규명) 3) 극지 고유생물 대사체 상용화 [바이오신소재 상용화 기반기술 개발 : 항동결바이오폴리머 (p-CY01), 산업용 저온성 단백질분해효소(P66), 신규 알프하이머 치료제 (Ramalin)] ○ 연구개발결과의 활용 1) 극지 고유생물에 대한 보전가치를 규명"하고 이들의 환경적응 생리기작과 관련한 대사체를 확보하여 국가생물공학산업의 새로운 패러다임으로 다양한 신규 바이오소재의 활용가치를 제시 2) 남극 국제사회에 대한 기여를 통한 남극 영유권 분쟁과 자원개발 시점에 대비하여 적극적인 국가 대응체계 마련을 위한 기초역량을 확보하고 국가생명공학산업에 기여					
색 인 어 (각 5개 이상)	한 글	극지, 대사체, 생물자원, DB, MS 라이브러리			
	영 어	Ploar, Metabolites, Bio-resource, data base, MS-Library			

요 약 문

I. 제 목

극지적응 고유생물 유래 대사체의 상용화 구축사업

II. 연구개발의 목적 및 필요성

미개발된 극지 고유생물 탐사와 대사체 분석을 통하여 극지 고유생물의 생물공학적 보존 가치를 규명하고 활용기반을 구축하여 차세대 국가 성장동력을 창출함

III. 연구개발의 내용 및 범위

- 극지 고유생물 탐사
 - 극지 고유생물 확보 (남극 로스해, 네팔 및 동시베리아 등)
 - 남극 은어 생활사 규명을 위한 국제 공동 협력체계 구축
 - 대사체 생성경로 파악 (극지환경 적응을 위한 발현체 규명)
 - 확보 생물의 기탁 및 종 보존
- 극지 고유생물 대사체 활용가치 규명
 - 신규 추출물 확보 및 DB 구축
 - MS 기반 대사체 라이브러리 확보 및 DB 구축
 - 신규 대사체 탐색 및 물질 특성 규명
- 극지 고유생물 대사체 상용화
 - 바이오신소재 상용화 기반기술 개발

IV. 연구개발결과

- 극지 고유생물 탐사 :
 - 쇄빙선 아라온을 이용하여 극한환경에 적응한 남극 로스해 해양생물을 확보
 - 극한환경에 적응한 사하공화국 오미야콘의 고유생물을 러시아 IBPC 연구소와 공동으로 탐사하여 극한적응 고유생물을 확보

- 네팔을 거점으로 해외 극한지 고유생물 탐사 및 극한 환경 적응 생물을 조사하고 후보 식물들을 확보하기 위해 러시아와 네팔 연구팀과 협약을 통해 신약 개발과 화장품 제재 확보
 - 남극해 주요 어족 자원인 남극은어(Pleuragramma antarctica)의 산란장소가 2002년 로스해 Terra Nova Bay에서 처음 발견된 이래 이탈리아 연구팀의 공동연구 제안으로 남극은어의 생활사와 생태학적 특성연구를 수행 중에 있으며 로스해 어족 자원 보호에 기여
 - 대사과정에서 생성되는 대사체에 유용성을 탐색 및 유전체와 단백질체 정보를 활용한 대사경로 (metabolic flow) 분석
 - 확보한 극지 고유생물을 대상으로 극지 생명자원 관리를 위해 생물자원 관리 방안을 마련하기 까지 인벤토리(inventory)를 구축하고 기탁기관과 극지연구소 DB시스템에 정보를 제공
- 극지 고유생물 대사체 활용가치 규명
- 신규 추출물 확보 및 DB 확보 : 극지적응 고유생물 유래 대사체를 대상으로 질병치료 및 기능성 소재의 유효한 타겟으로 인식되고 있는 이차대사산물 등을 1차 생리활성 탐색 방법으로 적용하여 신규 생리활성 소재를 개발하고자 추출물을 확보하고 추출물의 효율적 관리를 위하여 추출물 DB를 확보함
 - MS 기반 대사체 라이브러리 확보 및 DB 구축 : 기 확보한 극지 고유 생물로부터 추출물 및 추출물 DB를 확보하고 포괄적 LC-MS/MS 라이브러리를 구축하여 MS 기반 대사체 라이브러리 및 DB 확보
 - 신규 대사체 탐색 및 물질 특성 규명 : 확보된 극지 고유생물 유래 대사체를 대상으로 확보한 스크리닝시스템을 활용하여 의약활성, 산업소재용 바이오소재 등을 탐색하고 후보물질의 구조 및 이화학적 특성을 규명하고 대사체의 Target 중심의 정밀활성 연구를 진행하여 원천소재에 대한 특허권을 확보함
- 극지 고유생물 대사체의 상용화
- 기 확보한 극지 고유생물 유래 유용 대사체의 기업이전을 위하여 상용화 기반기술을 확보하고 기술가치를 평가하여 기업이전을 실시함

V. 연구개발결과의 활용계획

- 극지 고유생물에 대한 보전가치를 규명하고 이들의 환경적응 생리기작과 관련한 대사체를 확보하여 국가생물공학산업의 새로운 패러다임으로 다양한 신규 바이오소재의 활용가치를 제시
- 남극 국제사회에 대한 기여를 통한 남극 영유권 분쟁과 자원개발 시점에 대비하여 적극적인 국가 대응체계 마련을 위한 기초역량을 확보하고 국가생명공학산업에 기여

목 차

제 1 장 서 론

1-1. 연구개발의 목적	1
1-2. 연구개발의 필요성	1
1-3. 극지 고유생물 탐사의 중요성	3

제 2 장 국내외 기술개발 현황

2-1. 국내 동향	6
2-2. 국외 동향	9
2-3. 특허 동향	12
2-4. 정부지원정책 현황	14
2-5. 종합 결론	15

제 3 장 연구개발 수행 내용 및 결과

3-1. 연구개발 목표 및 내용	16
3-2. 연구개발 내용 및 범위	17

제 4 장 연구개발 결과의 활용 계획

4-1. 향후 연구방향	79
4-2. 국·내외 공동연구 추진 계획	82
4-3. 연구개발 사업 규모	84
4-4. 총 연구기간 로드맵	84
4-5. 인프라 활용 로드맵	85

제 5 장 연구개발과정에서 수집한 해외과학기술정보

86

제 6 장 참고문헌

92

제 1 장 서 론

1-1. 연구개발의 목적

- 미개발된 극지 고유생물 탐사와 대사체 분석을 통하여 극지 고유생물의 생물공학적 보존 가치를 규명하고 활용기반을 구축하여 차세대 국가 성장동력을 창출함
 - 극지 고유생물 탐사 및 확보
 - 극지 고유생물 유래 대사체 활용가치 규명

1-2. 연구개발의 필요성

가. 기술적 측면

- (1) 생물다양성협약, 남극조약 등 생물자원에 대한 국제 환경변화에 따른 '생물자원의 주권확보'와 생물자원 R&D 중심국가로 도약하기 위한 기반 구축이 필요
- (2) 극지생물은 극한환경에서 생존하기 위한 특이한 적응 메카니즘을 보유하고 있어, 다른 지역에서 서식하는 생물들과는 구별되는 신규 유전자원과 신소재 개발의 가능성이 매우 높음
- (3) 생체개량기술의 개발이나 생물공정기술의 개발 등 생명공학의 기술혁신을 위해서는 원천적으로 새로운 생체기능이나 형질을 가진 생물종이나 효소 또는 유전자의 탐색 및 확보가 선행되어야 하며, 이를 통해 생체기능 또는 생물공정의 생산성과 경제성을 향상시킬 수 있음
- (4) 극한지 적응생물의 가치와 유용성을 극대화하기 위하여 대사체의 다양성 확보, DB화 및 기초 활성조사 등의 기초연구가 필요함
- (5) 신기능 생물소재 개발을 위해 원천기술인 유용 물질의 기능성 규명과 특성을 분석하기 위하여 대사체에 대한 핵심기반기술을 확립하고 유용생물소재의 응용성을 확대가 필요
- (6) 극지 육상기원 고유생물 추출물 DB 및 분양체계 구축을 통하여 원천 생물정보 자료의 제공 및 바이오신소재 실용화를 통한 국가 경쟁력 제고

나. 경제·산업적 측면

- (1) 극지생물은 오랜 지질시대를 거쳐 저온 환경에 적응하면서 진화해 온 미 연구된 생물체로서 다른 지역에서는 발견할 수 없는 새로운 분류군과 지구상 독특한 유전자원의 원천으로서 막대한 경제적 가치를 가지고 있음
- (2) 혹독한 극지환경에 적응하며 생명현상을 유지하는 극지생물체의 생명기능은 원천적인 생물·유전자원으로 바이오산업의 유용한 소재로서 고도의 경제적 가치를 제공함
- (3) 지구상 생물자원 중 1% 미만이 발굴되어 있으며, 특히 극한지 저온생물 유래 대사체 확보 및 이용기술 연구는 신규성에 있어 국가생물공학 발전에 중요한 turning point가 될 수 있음
- (4) BT 분야에서 산업화가 가능한 신규 극지생물 대사체의 생체기능과 활용연구는 생물공학 기술의 획기적인 향상과 바이오신소재의 실용화 가능성을 획기적으로 발전시킬 것임
- (5) 이를 통해 극지 유전자원에 대한 막대한 지적 소유권 및 국가 이용권리 확보 가능하며 극지 생명과학 및 생명공학 분야 국가경쟁력 확보 및 선진국에의 기술종속화를 방지할 수 있음

다. 사회·문화적 측면

- (1) 생명공학산업의 21세기의 주력산업으로 다양한 생물자원, 유전자원의 확보가 국가경쟁력과 직결됨을 인식하면서 우리나라가 미래 자원인 극지생물자원을 선점
- (2) 서구선진국의 경우 확보된 생물자원을 바탕으로 광범위한 생물정보시스템을 구축하고 있음. 선진국 수준의 기술력을 확보하기 위해서는 유용생물자원의 확보와 이용에 대한 체계적인 시스템 구축이 절실함
- (3) 국제 경쟁력 있는 생물소재의 탐색 및 산업화를 위해서 새로운 생물자원 확보에 대한 수요는 급증하고 있음. 생물다양성 협약에 따라 생물자원의 무기화현상이 더욱 심화될 것이며 국가차원의 생물자원확보와 지속 가능한 이용기술 개발이 생체분자공학, 생체촉매 설계, 생물반응기, 생체저분자 의약활성물질, 생물학적 환경복원 등의 생물산업에 미치는 직접적인 영향도 증대될 것임
- (4) 생물다양성(CBD), 생물다양성정보기구(GBIF), OECD 생물자원 등 생물다양성 조약 발효 등 자국 내 생물자원에 대한 보호 및 강화로 인한, 자국 생물자원 확보의 한계를 극복하기 위하여 극지생물의 한정자원을 다른 국가에 우선하여 선점함
- (5) 고도산업 사회로의 발전과 소득수준의 향상에 따른 식생활 양식의 서구화와, 보건의료의 증진에 의한 수명연장에 따른 필연적 수반 질병인 암과 성인형 질환의 발병 및 이에 따른 치료제 수요의 급속한 증가는 불가피함. 따라서 국내의 의약시장은 더욱 신장할 것이며 이에 따른 새로운 의약품의 개발이 필연적으로 요구되고 있음.

[연구기관별 극지 고유생물 연구사항]

연구수행 기관	연구개발의 내용	연구개발성과의 활용현황
한국 극지연구소 (KOPRI)	남극해 유용생물자원 개발연구	남극 크릴 수산자원, 결빙방지 단백질 등 남극 해양생물자원의 활용연구 수행
일본 극지연구소 (NIPR)	Queen Maud Land에서 Enderby Land에 이르는 지역에서 다양한 미세조류 수집	확보한 시료를 대상으로 대사체 연구를 진행하여 효소 등의 특성 보고
중국 극지연구소 (CAAA)	“극지표본 자원 공유 플랫폼 사업”	다양한 Sea Ice Algae를 확보하고 대사체 연구 진행
International Thermal Physiology Symposium(2001)	극지생물을 이용한 의약품 개발	저온적응(Cold adaptation), 자외선 노출(Ultraviolet light exposure), 내분비(Endocrinology), 면역(Immunology), 피부(Epidemiological study), 생체리듬(Chronobiology) 등의 관련 물질개발을 보고
미국	계놈시대의 극지생물학 프론티어 보고	극지생물의 유전체 연구를 적극 지원하고 있음
Novozymes	우수한 특성의 일반 및 극한 효소를 발굴 및 개량하여 산업용 효소로 개발	약 700 종류의 산업용 효소를 개발하여 상업적으로 판매하고 있으며 전세계 산업용 효소시장의 47%를 점유함. 특히, 남극 미생물 유래 저온활성의 단백질분해 효소(Polarzyme)를 저온세탁용 세제 첨가물로 판매함
유럽 연합	MICROMAT 미생물 유래 천연물 자원 연구	산업체와 컨소시엄을 구성하여 새로운 미생물자원을 탐색

1-3. 극지 고유생물 탐사의 중요성

가. 세계적인 유용 생물자원에 대한 선점 확보경쟁이 심화됨에 따라 국가차원의 생물자원 확보가 필수적임

- (1) 세계적으로 "생물다양성협약" (CBD: Convention on Biological Diversity, 2006년)"에 따라 인류공용의 자원인 생물자원의 중요성이 인식되고, "유전자원 접근과 이익배분 협약" (ABS: Access to genetic resources and Benefit-Sharing, 2010년)에 의하여 생물자원 확보의 중요성과 활용기술에 대한 인식이 증가
- (2) 유엔해양법협약(UNCLOS)은 자국의 관할권 영역의 해양생물자원 관리와 공해권의 자원개발에 대한 규제를 강화하고, 2012년부터 "국제식물신품종보호협약" (UPOV)에 따른 효력이 해양식물에 까지 영향을 미치고 있음
- (3) 세계 각국은 극지생물을 미래자원으로 인식하고 활용을 위한 자원 평가 및 기초 원천기술 개발에 주력하고 있으며, CBD 및 ABS에 따른 전 세계 생물자원 이용의 한계를 극복하기 위하여, 영토지배권이 없는 극지해의 생물자원 확보가 장기적인 미래 국가이익에 중요함을 인식 (진동민 외 2010)

- (4) 신규 바이오소재는 생물중심의 연구가 필수적이며, 육상-중온성 생물기원의 대사체는 현재 연구가 상당부분 진행이 되어 신규 대사체의 발굴이 어려우며, 극지해 해양 생물 유래 대사체는 생물 다양성과 대사체 신규성이 보존되어 다양한 신규 생물공학 소재로 활용이 가능함 (노경태 외, 2002)

나. 극지해 해양 생물자원의 탐사 및 이용기술 개발의 중요성이 확대

- (1) 해양은 지구표면의 2/3를 차지하고 있으며, 최대 1억 종으로 추정되는 해양생물의 서식처로 인류의 공동자원으로 인식되고 있음
- (2) 지구의 양극에 위치한 남·북극해는 일 년 동안 해빙에 덮여 있는 지구상에 가장 추운 바다로 지리적으로 북극해는 주변 대륙들에 의해 둘러싸여 있는 반면, 남극해는 큰 대양들과 연결되어 있으면서 거대한 남극대륙 주변을 고리처럼 감싼 해류에 의하여 2,000만년 이상 고립된 진화적으로 독특한 해양 생태계를 형성하여 다양한 생물종이 서식하고 있음
- (3) 쇄빙연구선 “아라온”을 이용하여 미개척지인 극지해로 접근이 가능해짐에 따라, 독자적인 극지해 해양생물 연구 인프라를 구축하고 극지해 고유생물의 보존가치를 이해하여 국가 생물공학 산업에 기여
- (4) 극지연구소는 과거 20년간 극지생물의 다양성 및 활용연구를 진행하여 국가 및 남극 국제사회에 기여하여 왔으며, 향후 쇄빙연구선 “아라온”과 “장보고기지”를 통하여 독자적인 연구 인프라 구축을 을 통하여 효율적인 극지바이오 연구를 수행하고자 함 (홍성민 외, 2009)

다. 국가차원의 극지연구 인프라 활용 및 남극 로스해 해 해양생물 연구의 활성화

- (1) “장보고기지” 활용도의 극대화 및 독자적인 생물자원 활용연구를 진행할 수 있는 기반시설이 구축됨에 따라 남극 해양 생물자원의 연구거점이 확보됨 (극지연구소 쇄빙선운영팀, 2011)
- (2) 남극 어류자원의 주요한 먹이생물인 남극은어(*Pleuragramma antarcticum*)의 생활사별 생육환경과 생태계 조사를 통하여 이탈리아 등 남극 로스해 주변 기지와 국제협력을 강화함
- (3) 기존에 이탈리아가 구축한 생물 다양성 자료(MACISTE-ICE, Marine Coastal Information System)와 연계, 극지연구소의 한국극지자료 센터(KPDC)를 활용하여 로스해 연안의 생물 다양성 자료 확충 및 SCAR-MarBIN (SCAR-Marine Biodiversity Information Network)에 기여

라. 극지연구 인프라를 활용한 독자적인 극지 고유생물 유래 대사체 다양성을 확보하고 활용연구 기반구축을 통하여 국가생명과학산업에 기여

- (1) 극한환경에 적응한 극지 고유생물을 탐사하여 종 다양성을 확보하고, 확보된 극지생물의 세포/배양체/배양전환체 등은 극지생물공학 연구의 원천소재로 이용
- (2) 극지 고유생물 생명현상 관련 대사체 기능연구를 통하여 국내 생명공학산업에 원천 기반 지식 및 기술 제공
- (3) 극지 고유생물에 기초한 생물공학적 기술 개발과 고유생물 유래 대사체의 산업적 이용기술을 확보하여 산업적 가치가 내재된 신규 바이오소재를 개발하고 국가 경쟁력 강화 및 선진국의 기술개발 압력에 대응함
- (4) 21세기 경제 주역은 생명공학산업으로 예상되며, 소재산업의 개발로 극한환경 적응 생물에서 유래한 특유의 생체기능 대사체는 국가생명공학산업에 필요한 신소재를 제공해 줄 수 있을 것으로 기대됨
- (5) 국내의 경우도 최근 천연물 연구에 대한 관심이 증가 하면서 연구 여건 및 국내 천연물신약 연구에 필요한 잠재력 성숙되어 있으며, 천연물 신약 및 식·의약 개발 연구에 있어서 근간이 되는 출발점은 다양한 추출물 은행의 구축이 될 것임
- (6) 생화학적 수준에서 생명체 상호간의 영향 및 환경적 조건에 따라 변화되어 나타나는 대사체군의 구성과 농도를 분석하고 해석하여 생명현상의 변화 원인을 규명해 나가는 총체적 연구 분야로 현재 농학, 천연물화학, 생화학, 약학, 분석화학 등의 다양한 연구 분야 전반에 걸쳐서 폭 넓게 응용되고 있음. 최근 생체 기능의 조절과 관련하여 직접적으로 역할을 수행하고 있는 대사체 연구의 중요성이 부각됨
- (7) 극지생태계는 극한 환경 조건에 적응 및 지속적인 생명활동이 유지 된 것으로 그 특성상 현재까지 발굴된 이차대사물질과는 상이한 화학구조 및 생리 활성을 가지는 이차대사물질이 발굴될 가능성이 매우 높아 분자구조의 다양성을 구축할 수 있음

제 2 장 국내외 기술개발 현황

2-1. 국내 동향

가. 극지고유 생물자원 확보

- (1) 2009년 쇄빙연구선 “아라온” 건조에 따라 2010년부터 접근이 불가능 했던 극지 및 극권 접근이 가능하게 되어 극지해 해양생물 자원 평가 및 확보를 위한 탐사활동이 활발해질 것으로 전망
- (2) “남극활동및환경보호에관한법률”에 의거, “남극활동진흥기본계획”이 수립되었으며, 이에 따라 정부차원의 극지연구 활성화를 위한 지원이 이루어지고 있음. 국내에서는 다양한 생물자원에 대하여 평가 및 이용에 대한 연구과제가 진행되어 왔으나, 극지 고유생물 대상으로 중장기적인 생물자원 확보 및 이용성을 연구한 과제는 아직 없음
- (3) 극지 고유생물의 생명현상 연구는 ‘미생물유전체 프론티어사업’, ‘마린바이오 사업’ 등에서 극지 생물체의 미생물자원 확보, 유전체 연구 등을 부분적으로 수행하였으나, 극지 생물체의 생명현상 및 기능에 대한 기초 연구는 미비하며, 일부 국내 연구진의 경우 기술력 자체만을 보면 세계 선두권의 기술을 보유하고 있으나 국내 전반적인 인프라, 시설지원, 네트워크, 인력 측면에서 기초수준에 있음
- (4) 극지 고유생물 관련 DB 및 분양시스템의 경우, 국내에는 국가연구소재은행, 생물자원센터 (KCTC), 해양극한생물자원뱅크 (MEBiC), 국립농업유전자원센터 (NAC), 한국농업미생물자원센터 (KACC) 등 소재의 특성 및 활용범위에 따라 다양한 자원센터가 운영되고 있으며 학술연구와 다양한 산업분야에 소재를 공급하는 역할을 수행하고 있음
- (5) 극지 고유생물의 자원관리는 대부분의 경우 개별 연구자가 관리하고 있으며 일부 자원은 ATCC, CBS, DSMZ, JCM, KACC, KCTC 등 다양한 균주은행에 분산 보존되어 있음. 이로 인하여 종합적이고 체계적인 관리가 이루어지지 않고 있음
- (6) 남극 로스해 연안에서의 해양생물을 대상으로 한 연구는 전무하며, 세종과학기지를 중심으로 남극반도 인근 지역에서의 해양생태계에 대한 장기모니터링연구가 수행 중이며, 로스해 연안 및 외양에 대한 다학제적 국제공동연구의 필요성이 국내외적으로 대두되고 있음

나. 극지고유 생물자원 활용을 위한 기반연구

- (1) 1985년 이후 물질특허제의 도입과 함께 천연물 과학 분야에 대한 관심이 높아져 한국생명공학연구원, 한국과학기술원, 한국화학연구원, 한국해양연구원 등을 중심으로 천연물 성분 연구에 대한 관심이 증대하고 있음
- (2) 2001년을 시작으로 “천연물신약연구개발촉진계획”이 수립됨에 따라 경쟁력 있는 글로벌 천연물신약 연구기반을 구축하고, 만성, 난치성, 노인성 질환 치료 천연물신약을 개발하기 위해서 정부차원의 지원이 한층 강화되었으며 최근 3차 천연물 신약연구개발촉진계획 (2011~2015)이 수립되어 기존사업 확대 및 신규 사업에 투자되었음
- (3) 그러나, 국내의 경우 천연물신약개발에 기초가 되는 천연물 생리활성 탐색기술과 약리작용 및 독성연구 등에 대한 기초연구가 아직 미흡한 편이며, 이에 따라 대부분의 천연물 성분 및 생리활성 연구가 지속적, 조직적, 효율적, 체계적으로 이루어지지 못하고 있음
- (4) 극지 고유생물 유래 신규 생물소재 탐색 및 바이오소재 생산기술 개발연구는 과학기술부의 ‘생명현상 및 기능연구 사업단’에서 세포신호전달연구, 생체물질구조/기능연구, 세포조절핵심유전자 연구, 세포/인체조절기전 연구, 생물다양성 연구를 중점분야로 의약품개발의 표적인자, 산업/의약품용 효소 및 핵심소재, 항암선도물질, 건강보조식품, 유전자치료소재, 형질전환작물, 신규 생리활성물질 등의 개발 연구를 수행하였으나 극지생물을 대상으로 연구된 것은 미약함 (한국보건산업진흥원, 2002)
- (5) 대사체 분석을 위한 LC-MS 라이브러리 연구는 국내의 경우, 식물, 식품, 미생물 등의 대사체 profiling이 대학 및 기초과학지원연구원, 생명공학연구원 등에서 바이오소재 개발을 위하여 진행되고 있으며, 극지 생물권을 연구범위로 진행하는 프로그램은 아직 진행되고 있지 않음
- (6) 우리나라에는 BT분야 연구개발 예산의 높은 투자 비중에도 불구하고 해양바이오 분야에 대한 지원은 미흡, BT 예산 대비 3%에 불과하며, 극지분야 선진국들과 달리 극지연구 활동을 주관할 수 있는 국가적 단위의 연구기관이 미약하며, 정부부처 간에 원활한 업무 협조를 위한 공식적인 체계가 구축되어 있지 않음
- (7) 특히 양극해 해양생물 관련 연구의 경우 양극해의 독특한 극한환경으로 인한 자원 확보의 어려움이 존재하므로 해양생물자원 활용 연구 및 산업화의 저변확대를 위해서는 제한생물자원의 체계적인 확보 및 관리를 위한 국토해양부차원의 지원정책이 필요함
- (8) 추출은행은 최근 과학기술부에 의해 시행되고 있는 23개의 “프런티어연구개발사업” 중 8개의 사업단이 생명과학분야이고 이들 대부분이 천연물을 소재로 하고 있으며, 국토해양부에서도 2004년도부터 “마린바이오21사업”을 수행하고 있음. 최근 한국과

학기술연구원은 강릉에 천연물연구소 분원을 설립하였고 각 지방자치단체에서도 거의 대부분이 천연물을 활용한 바이오산업을 목표로 하고 있어 천연물과학 분야의 연구에 대한 관심이 증대되고 있음 (신종현 외, 1991)

[국내 연구기관의 천연물 추출 관련 연구 현황]

부처	기관명	세부연구 단위	자원 종류	보유수	분양 여부
교육과학기술부	한국생명공학연구원	미생물 생물체 활용기술 개발사업단	미생물, 메타볼롬, 프로테옴	추출물: 500건	○
		자생식물이용기술연구단	식물추출물	추출물: 4,725점,	○
	국가지정 연구소재 은행	희귀유용 미생물 추출물 은행	미생물 추출물	추출물: 80,000건	○
		동물생리활성물질 자원은행	동물생리활성물질	추출물 65종	
국토해양부	서울대학교	해양천연물 신약연구단	해양추출물	추출물 4,500	
	한국해양연구원	대양열대해역연구단	해양생물추출물	추출물 300	
민간	(재)제주하이테크산업진흥원	제주생물종다양성연구소	해조류	추출물 160	○

- (9) 국내 천연물신약 개발 현황을 살펴보면 6개 품목(스티렌, 조인스정, 푸로스판, 살사라진, 아피톡신, 편자환)이 개발 완료되어 시판 중임. 특히, 시판 중인 품목 중 천연물신약의 첫 번째 블록버스터로 주목받고 있는 동아제약의 스티렌캡셀(위염 치료제)과 SK케미칼의 조인스정(관절염 치료제)의 경우 2010년까지의 누적 매출 규모를 비교했을 때 동아제약의 스티렌이 4,000억원의 매출을 올렸으며 SK케미칼 조인스가 1,300억원의 누적매출을 올려 시장에서 성공적인 천연물신약의 제품화 사례로 꼽히고 있음
- (10) 2012년 천연물신약 연구개발동향에 따르면 2001년을 시작으로 천연물신약연구개발촉진계획이 수립됨에 따라 경쟁력 있는 천연물신약 연구기반을 구축하고, 만성, 난치성, 노인성 질환 치료 천연물신약을 개발하기 위해서 정부차원의 지원이 한층 강화되었음. 2013년 신약개발연구동향에 따르면 2013년 기준 현재까지 국내에서 개발에 성공한 신약 중 천연물 신약은 8개로 약 24%를 차지하는데 2011년 3개, 2012년 2개의 천연물신약이 허가 받음
- (11) Metabolomics는 신규 기술 분야로 국제적 기술차가 적어 연구개발에 집중 투자할 경우 단시간에 국제적 수준의 연구능력 보유가 가능할 것으로 예상. 국내 여러 연구기관에서 천연물 및 생체, 환경 대사체 분석을 목적으로 다양한 연구가 진행 중이긴 하나 현 연구 및 기술 수준은 국제적 수준에 비해 떨어짐

2-2. 국외 동향

가. 극지고유 생물자원 확보

- (1) 선진국들은 쇄빙선, 대륙기지 및 남북극권 국가 간의 공동연구를 통하여 극지 해양 생물에 대한 자원탐사를 실시하고 있으며, 현재에도 과학 활동의 명목으로 미답지역의 생물자원을 확보하고 있음
- (2) '57/'58 IPY 이후 본격적으로 남극연구를 시작하고 남극연구 선진국들은 이미 30년 전부터 자원탐사를 실시해 오고 있으며, '남극환경보호의정서'의 발효에 따라 향후 50년간 광물 관련 개발이 금지되어 있음 ('98. 01 발효)
- (3) SCAR 내 EBA(Evolution and Biodiversity in the Antarctic) 프로그램에서는 남극생물의 진화, 적응, 생태적 서식처의 다양성, 다양성의 예측 등에 대한 연구를 진행
- (4) 미국은 북극이사회 회원국이자 남극조약 원초서명국으로 국립과학재단 (National Science Foundation: NSF)이 극지연구정책 및 연구사업을 총괄하고 있으며, 재단 내의 극지프로그램연구청(Office of Polar Program: NSF-OPP)이 크게 남극연구부와 북극연구부로 구분되어 남극·북극 과학 연구를 담당하고 있음
- (5) 미국 해양대기국(NOAA)은 크릴의 주 어장인 남셰틀랜드 군도 주변 해역에서 해양 생태계와 크릴 자원 조사를 19년째 운영하고 있으며, 2003년 '계몽시대의 극지생물학 프론티어' 보고서를 내고 극지생물의 유전체 연구를 지원
- (6) 미국의 CCMP는 남·북극해 해양생물자원 확보를 위하여 남극 McMurdo와 Dry Valleys 지역, 남극해 등에서 수집한 수 천종의 극지미세조류를 보유하고 있음
- (7) 영국은 LTMS (Long-term Monitoring and Survey) 장기 모니터링 및 관측 프로그램은 별도로 운영하고 있으며, 국립해양센터를 중심으로 해양 생물다양성 조사(Census of Marine Life)를 실시하여 남극해에 서식하는 생물종과 환경을 보고하였으며, 해양생명공학의 소재로 특유의 방어 기작을 지닌 극지 저서동물 연구를 확대하고 있음
- (8) 벨기에는 “국제 극지의 해(IPY, International Polar Year)” 사업의 일환으로 SCAR-MarBIN (SCAR-Marine Biodiversity Information Network) 포털을 구축하여 세계 각국의 과학자들이 보고한 남극 해양 환경의 생물다양성 정보를 관리
- (9) 일본 NIPR은 Queen Maud Land에서 Enderby Land에 이르는 지역에서 수집한 시료를 보관 중에 있으며, 중국 극지연구소는 Sea Ice Algae를 수집하고 대사체 연구를 진행
- (10) 중국은 '중국 극지연구소' 주도하에 '극지표본자원 공유 플랫폼' 사업을 통하여 남극

지역을 대상으로 자원 활용이 가능한 남극 광물, 생물자원을 수집하고 있음

- (11) 호주는 “Australian Antarctic Data Centre”를 설립하여 지리정보, 인공위성 정보, 생물다양성 정보 등 남극에 관련된 종합적인 정보관리 센터를 운영하고 있으며, 호주의 남극연구소는 영국의 남극연구소와 공동으로 30년 가까이 약 5년 단위의 장기 프로그램을 통해 남극 해양생태계 변동과정 연구를 지속적 수행 중

나. 극지고유 생물자원 활용을 위한 기반연구

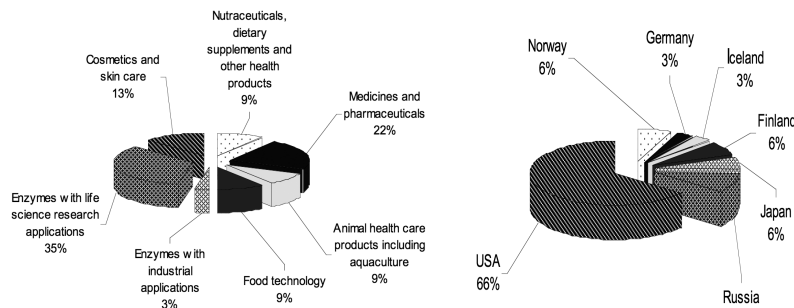
- (1) 극지생물다양성, 생물계통·진화, 스트레스 반응 등에 대한 연구를 위해 2007/2008 IPY를 통하여 국제공동연구 체계가 이루어지고 있으며, 이외 저온효소 등의 신규 생물소재 연구를 공식적으로 보고
- (2) 1986년부터 약 5만 여종의 식물 추출물과 NCI (국립암연구소, www.nci.nih.gov)를 주축으로 만 여종의 해양생물 유래 추출물 은행을 구축하고 분양사업을 실시하고 있으며, 미국의 제약회사인 Lilly group, Corey group, Merck 등에서도 천연물을 이용한 신약개발 프로젝트를 진행하고 있음. 따라서, 남·북극해 해양생물의 추출물 활용을 위한 은행구축이 시급 (신희재, 2010)
- (3) 극지 생물자원 유래 신규 생물소재 탐색 및 의약품 바이오소재 개발을 위하여 저온 적응(Cold adaptation), 자외선 노출(Ultraviolet light exposure), 내분비(Endocrinology), 면역(Immunology), 피부(Epidemiological study), 생체리듬(Chronobiology) 등의 관련 물질 등이 연구대상임
- (4) 미국의 University of Alabama at Birmingham의 연구진은 수년간 남극유래 해양생물을 대상으로 한 이차대사물질 연구를 지속적으로 수행하고 있으며, 최근 2016년에 남극유래 균주로부터 methicillin 내성을 갖는 darwinolide라는 대사체를 분리하였음 (von Salm *et al.* 2016)
- (5) 노르웨이의 UiT The Arctic University of Norway의 연구진은 수년간 남극유래 해양생물을 대상으로 한 이차대사물질 연구를 지속적으로 수행하고 있으며, 최근 2014년에 남극유래 해초로부터 synoxazolidinones 대사체 2종과 pulmonarins 대사체 2종을 분리 하였음 (Trepos *et al.*, 2014)
- (6) 이탈리아의 Consiglio Nazionale Delle Ricerche - Istituto Di Chimica Biomolecolare의 연구진은 남극유래의 nudibranch로부터 granuloside라는 대사체를 분리 하였음 (Cutignano *et al.*, 2015)
- (7) 칠레의 University of Chile의 연구진은 남극유래의 균주로부터 nitroasterric acid 계열의 대사체 4종을 분리 하였음 (Figuerola *et al.*, 2015)

- (8) 중국의 Ocean University of China의 연구진과 South China Sea Institute of Oceanology의 연구진은 각각 남극유래의 군주로부터 chrodrimanins 대사체 2종과 α -pyrone merosesquiterpenoids계열 대사체 6종을 분리 하였음 (Wang *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2015)
- (9) 미국의 경우 2000년대 초부터 신약 및 신물질 개발·평가 단계에서의 오믹스 기술의 유용성이 널리 인식되어 이 분야에 대한 지속적인 투자가 진행되어 왔으며, 최근에는 신약개발 단계뿐만 아니라 식품·의약품의 안전성 연구 전반에 오믹스 기술을 적용하기 위한 노력이 FDA 등 규제기관과 국립보건원을 중심으로 확대되고 있음.
- (10) 일본 후생노동성 산하 국립의약품식품위생연구소의 주도로 2002년 유전체 연구프로그램을 신설하고 5년간 1000억 원의 예산을 투입하여 오믹스 기술을 이용한 안전성 연구를 수행하고 있음
- (11) 최근 electronic circular dichroism(ECD)를 포함한 chiroptical spectroscopy 분야에 많은 발전이 있었고, 특히 vibrational spectroscopy 분야에 많은 연구가 진행됨에 따라 vibrational circular dichroism(VCD)를 이용한 절대입체구조의 결정은 기존 방법의 문제점인 구조적 제한성, 물리적 상태 등에 제한을 받지 않고 절대입체구조를 결정. VCD방법은 최근 몇 년 전에 도입되어 정립단계에 있는 기술로 전 세계적으로 관련논문이 극소수이며 국내 천연물, 유기화학 및 약학 관련 연구자 및 논문이 전무하여 VCD 기술 도입 및 연구가 시급한 상황임
- (12) NCI를 중심으로 항암물질, 항바이러스물질을 탐색하여 개발하고자 하는 체계적인 연구가 각 대학과 기업체의 협동연구로 활발히 이루어지고 있으며 National Sea Grant College Program이 기초연구에 중점을 두는 반면 NCI의 지원연구는 제약기업도 참여 하여 천연활성성분의 이용 및 개발에 중점을 둔 응용연구의 성격이 짙음
- (13) 1966년 NOAA (National Oceanic and Atmospheric Administration) 산하에 National Sea Grant College Program을 시작하여 29개 주 또는 지역의 50여개 대학연구진에 program을 개발하여 연구투자를 하였음
- ※ 남극조약 지역 내에서 최근 생물탐사와 관련한 활동이 증가하고 있으나, 남극조약에 명확한 규정이 없어 연구자, 당사국, 활동 참여기업 등이 혼선을 겪고 있음. 현재 남극생물을 이용하여 생물공학적 이익이 창출된 경우에 그 일부를 남극조약국간에 이익 공유를 실현하려고 하는 협의가 진행되고 있으며, 북 유럽국가의 경우, 북극권 생물자원에 대한 선점 및 이용에 자국의 권리를 주장하고 있음

2-3. 특허 동향

가. 극지 고유생물 관련 특허동향

- (1) 남극에서 분리한 *Candida antarctica*가 생산하는 지방분해효소 lipase B는 세계적인 효소회사인 덴마크 노보자임스(Novozymes)사에서 Novozym 435라는 이름으로 세계적으로 독점 공급하고 있으며, 재구성 지질의 상업적 생산에 활용되고 있음
- (2) 미국에서는 극지해양 어류의 혈청으로부터 항동결 당펩타이드(antifreeze glycopeptide)를 분리하여 저온환경에 노출되는 식물과 동물의 세포 및 조직을 보존/보호하기 위해 이용하고 있음
- (3) 오메가-3를 포함하여 대부분 생선에서 추출하는 제품들은 중금속 및 환경 호르몬 위험에 상당히 노출되어 있는데, 일반적으로 깊고 찬물에 서식하는 어류일수록 중금속 및 환경호르몬 노출위험이 가장 적음. 현재 북유럽 노르웨이 앞바다 및 북극 크릴 등을 이용한 오메가-3 제품이 가장 높게 인정받고 있음(Nordic Naturals 제품 등)
- (4) 노르웨이 트롬소에 있는 Marine Bioactives and Drug Discovery 센터(MabCent)에서는 북극해양 생물들의 분석을 통해, 항암, 항생 물질에 대해서 특허를 얻었으며, 이외 20여 가지의 물질에 대해 특허를 준비 중에 있음



[해양 생물자원의 특허현황 및 국가별 특허등록현황]

- (5) 노르웨이에서는 크릴로부터 전체 지질분획을 제조하는 방법을 개발함. 다른 지질로부터 인지질을 분리하는 방법 및 크릴밀을 제조하는 방법을 발명하여 크릴의 이용성을 높임
- (6) Novozymes과 일부 회사에서는 세탁용/주방용 세제 첨가용으로 다양한 종류의 산업용 효소를 판매하고 있으나, 효소생산 균주와 특허에 대한 정보는 보고되지 않음
- (7) 미국은 극지해 어류와 해양미생물로부터 항동결단백질(antifreeze protein)들을 분리하여 의약품, 음식, 화장품 등이 저온에서 발생할 수 있는 손상을 보존하기 위해 이용하고 있음

- (8) 크릴오일은 식이보조제(dietary supplements)나 피부관리를 위해 매우 인기 있는 물질이며, 캐나다 Neptune Bioresources, 노르웨이 Aker BioMarine과 이스라엘 Enzymetec 등은 크릴오일에 대한 특허를 보유하고 있음
- (9) 남극해 해면(sponge) Kirkpatrickia variolosa에서 분리된 Variolin은 강력한 항암 약제로 활용될 가능성이 있으며, 스페인 ParmaMar 사에서 현재 효능을 검사 중에 있음
- (10) 미국에서는 남극어류에 대하여 수 십년 간 개체에서 분자생물에 이르는 체계적인 연구가 이루어져 왔으며, 저온적응과 관련된 대표적 연구성과는 Dr. DeVries에 의해 70년대 초 남극대구류에서 체액의 결빙을 방지하는 부동물질(antifreeze)인 당단백질(glycopeptide)을 추출하고 구조를 밝힌 것임. 최근에는 이미 이들 어류에서 추출해 낸 수종의 부동물질이 상품으로 개발되어 시판되고 있음

[덴마크 Novozymes 사에서 생산하는 상용화 효소]

Trade Names	Source organism	Manufacturer
Alkaline proteases/ subtilisins		
Alcalase	<i>Bacillus licheniformis</i>	Novo Nordisk, Denmark
Savinase	Alkalophilic <i>Bacillus</i> sp.	Novo Nordisk, Denmark
Esperase	Alkalophilic <i>Bacillus</i> sp.	Novo Nordisk, Denmark
Liquanase		Novo Nordisk, Denmark
Everlase		Novo Nordisk, Denmark
Ovozyme		Novo Nordisk, Denmark
Polarzyme		Novo Nordisk, Denmark
Maxacal	Alkalophilic <i>Bacillus</i> sp.	Gist-brocades, Delft, The Netherlands
Maxatase	Alkalophilic <i>Bacillus</i> sp.	Gist-brocades, Delft, The Netherlands
Opticlean	Alkalophilic <i>Bacillus</i> sp.	Solvay Enzymes GmbH, Hannover, Germany
Optimase	Alkalophilic <i>Bacillus</i> sp.	Solvay Germany
Protosol	Alkalophilic <i>Bacillus</i> sp.	Advanced Biochemicals Ltd., Thane, India
Alkaline protease "Wuxi"	Alkalophilic <i>Bacillus</i> sp.	Wuxi Synder Bioproducts Ltd., China
Proleather	Alkalophilic <i>Bacillus</i> sp.	Amano Pharmaceuticals Ltd., Nagoya, Japan
Protease P	<i>Aspergillus</i> sp.	Amano, Japan
Durazym	Protein engineered variant of Savinase	Novo Nordisk, Denmark
Maxapem	Bleach-resistant, protein engineered variant of alkalophilic <i>Bacillus</i> sp.	Solvay, Germany
Purafect	Recombinant enzyme donor <i>Bacillus lentus</i> Expressed in <i>Bacillus</i> sp.	Genencor International Inc., Rochester, USA
Amylases		
BAN	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> Recombinant enzyme	Novo Nordisk, Denmark
Termamyl	Donor- <i>Humicola</i> sp. Expressed in <i>Aspergillus</i> sp.	Novo Nordisk, Denmark
Stainzyme		Novo Nordisk, Denmark
Duramyl		Novo Nordisk, Denmark
Maxamyl	Alkalophilic <i>Bacillus</i> sp.	Gist-brocades, Delft, The Netherlands
Solvay amylase	Thermostable <i>Bacillus licheniformis</i>	Solvay, Germany
Lipases		
Lipolase	Recombinant enzyme Donor- <i>Humicola lanuginosa</i> Expressed in <i>Aspergillus oryzae</i>	Novo Nordisk, Denmark
Lumafast	Recombinant enzyme Donor- <i>Pseudomonas mendocina</i> Expressed in <i>Bacillus</i> sp.	Genencor, USA
Lipofast	NA	Advanced Biochemicals, India
Cellulases		
Celluzyme	<i>Humicola insolens</i>	Novo Nordisk, Denmark
Endolase		Novo Nordisk, Denmark
Mannanase		
Mannaway		Novo Nordisk, Denmark

(Novozyme report, 2006; Kumar et al., 1998).

2-4. 정부지원정책 현황

가. 극지관련법령, 정부정책 및 담당기관

- (1) 국토해양부 “쇄빙연구선 아라온호를 활용한 종합연구계획(안) 도출 기획연구” 제안 과제 1-3 ‘남극해 생태계 보전과 수산자원/희귀생물자원 활용 연구’ 부분에 해당
- (2) 교과부 “해양·극지 기초원천기술개발사업 기획연구(극지 분야)” 중형과제 제 7 연구주제인 ‘극지해양 유전자원 확보 및 이용기술 개발’ 부분에 해당
- (3) 제사회 기여 및 미래자원 확보’에서 “남·북극해 연구 / 극한 미답지 탐사와 자원조사” 항목과 일치
- (4) “2011년도 정부연구개발투자 방향” 중점 연구분야 중 “국민 삶의 질 향상 및 안전 위한 공공기술개발 지원 강화” 부분에 적합

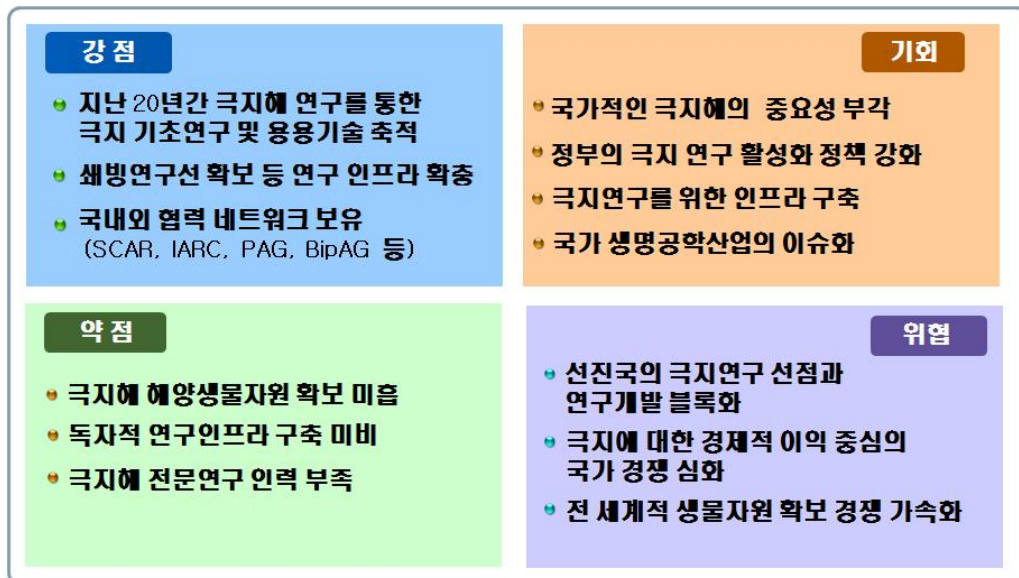
나. 정부지원 정책사업 종류와 현황

- (1) 교육과학기술부 : “해외생물소재 확보를 위한 허브형 네트워크 구축·운영사업”은 한국생명공학연구원이 주관하여 2006년부터 수행. “국가생물자원 마스터 플랜”(2011-2020)은 10년간 기존사업 확대, 신규 사업 투자, 국가생명자원정보관리센터를 국가생명연구자원센터로 격상
- (2) 농림수산물식품부 : “생명산업 2020+ 발전전략” (2011-2020)은 생명자원 종합정보통합 시스템 구축을 위하여 생명자원 확보, 정보제공, 생명산업 R&D 강화, 산업기반 조성 및 창업지원, 사업 활성화 및 마케팅 지원을 목적으로 함
- (3) 환경부 : “생물자원보존, 관리 및 이용 마스터 플랜” (2011-2020)은 야생생물자원 보존, 관리체계 선진화 및 활용 극대화를 추진하며, 한반도 생물자원 관리, 이용 DB 구축, 유전자원은행 설치/운영, 유용 생물자원 활용기반 구축을 통한 생물자원 활용도 제고와 산업적 활용을 지원
- (4) 지식경제부 : “글로벌 선도 천연물 소재 신약개발” (2011-2020)은 천연물 신약에 10조원을 투자하고 2020년 1,000조원 의약시장에 도전하는 정책을 지원

2-5. 종합 결론

- 가. 극지는 지구상 가장 독특한 환경을 가지는 지역으로 2,000만년 이상 고립된 혹독한 환경에 적응한 극지생물의 서식처로 극지 고유생물을 고도의 경제적 가치를 가지는 생물공학산업의 블루오션(Blue Ocean)으로 규정함
- 나. “극지 고유생물에 대한 보전가치를 규명”하고 이들의 환경적응 생리기작과 관련한 대사체를 확보하여 국가생물공학산업의 새로운 퍼러다임으로 다양한 신규 바이오소재의 활용가치를 제시함
- 다. 남극 국제사회에 대한 기여를 통한 남극 영유권 분쟁과 자원개발 시점에 대비하여 적극적인 국가 대응체계 마련을 위한 기초역량을 확보하고 국가생명공학산업에 기여하고자 함

[SWAT 분석]



제 3 장 연구개발수행 내용 및 결과

3-1. 연구개발 목표 및 내용

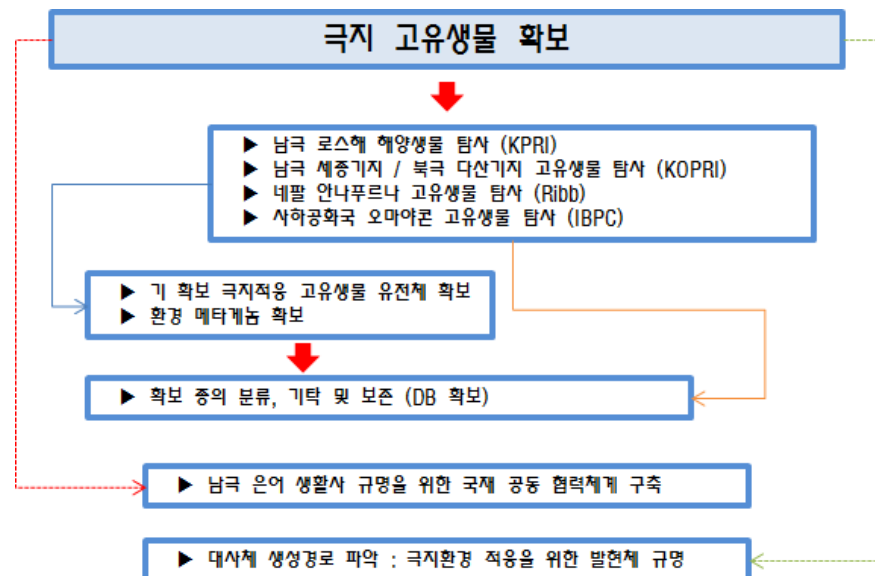
연구개발 목표	내용
○ 극지 고유생물 탐사	○ 극지 고유생물 확보 (남극 로스해, 네팔 및 동시베리아 등) ○ 남극 은어 생활사 규명 (국제공동) ○ 대사체 생성경로 파악 (극지환경 적응을 위한 발현체 규명) ○ 확보 생물의 기탁 및 종 보존
○ 극지 고유생물 대사체 활용 가치 규명	○ MS 기반 대사체 라이브러리 및 DB 확보 ○ 신규 추출물 확보 및 DB 구축 ○ 신규 대사체 탐색 및 물질 특성 규명
○ 극지 고유생물 대사체 상용화	○ 바이오신소재 상용화 기반기술 개발 : P66, P-CY01, Ramalin

1. 연구목표	• 쇄빙연구선 “아라온”을 활용한 미개발 양극해 해양생물 탐사 및 생물공학적 활용을 위한 원천기술 개발
2. 적용대상	• 극지 고유생물 (미생물, 미세조류, 저서생물, 지의류 등) • 대사체 (유전자, 단백질, 유기화합물 : 의료, 산업, 공정효소, 바이오폴리머 등)
3. 기술범위	• 극지생물 탐사, 종 다양성, 신규 대사체 확보 • 대사체 활용을 위한 원천기술 개발 • 상용화 기술 개발 및 기업이전 평가
4. 공간적 범위	• 사하공화국 오마야콘 / 네팔 안나푸르나 • 남극 로스해 • 세종기지 / 다산기지
5. 시간적 범위	• 개발·정립 단계 : 2017년 01월 ~ 2019년 12월 (3년)

[사업 개요]

3-2. 연구개발 내용 및 범위

3-2-1. 극지 고유생물 탐사



[극지 고유생물 확보를 위한 연구 관련성]

- (1) 극한적용 고유생물 확보 : 남극 로스해 해양생물 탐사, 남극 세종기지 / 북극 다산기지 고유생물 탐사, 네팔 안나푸르나 고유생물 탐사, 사하공화국 오마야콘 고유생물 탐사
- (2) 확보한 고유생물의 자원화 : 확보 종의 유전체 및 환경 메타게놈 확보
- (3) 남극 은어 생활사 규명 (국제공동연구)
- (4) 대사체 경로파악 : 극지환경 적응을 위한 발현체 규명
- (5) 확보 종의 분류, 기탁, 보존 및 생물자원 DB 확보

The screenshot shows a web-based interface for a Strain Database (Strain DB). It features a table with multiple columns, including 'Accession Number', 'Strain Name', 'Organism', 'Source', 'Isolation Date', 'Characteristics', and 'Remarks'. The table contains numerous entries, each representing a specific biological strain and its associated data.

[극지 생물자원 관리 시스템의 Strain DB]

가. 극한적응 고유생물 확보

(1) 남극 로스해 (Ross Sea) 해양생물 확보

☐ 연구목적

- 쇄빙선 아라온을 이용하여 극한환경에 적응한 남극 로스해 해양생물을 확보함

☐ 연구지역 특성

(가) 극지해 (Polar Ocean)의 특성

- ① 극지해는 지구상에 가장 추운 바다로 남극 및 북극에 위치하며 일년 내 고위도의 저온, 광(light) 제약 환경으로 해빙이 형성됨
- ② 영양염류가 풍부한 해류 형성 및 고립된 환경으로 인하여 극한환경에 적응한 다양한 고유 생물종이 서식하고 있는 지역이며, 저온의 독특한 자연환경으로 외부 변화에 취약한 생태계를 지님
- ③ 지구의 지각변동으로 인해 대륙이 분리되면서 양극 쪽으로 해류가 유입됨으로서 전 지구의 기후변화를 유발함

[극지해양의 특성]

	남극해	북극해
면적 (x 10 ⁶ km)	35 - 38	14.6
[유빙 (Pick Ice)]		
평균 최대	22	12 -13
평균 최소	2.6	6 -7
[일반특성]		
형태	50-60°S와 65-70°S 사이의 순환고리 형성	70°N-80°N 사이의 육지에 의해 폐쇄된 북극주변의 지중해
대륙붕	좁고 모든 대양에 열려 있음, 심층 교환	넓고 2개의 좁은 입구 (Bering Strait, Fram Strait)
해류 시스템	순환류 (편서풍, 편동풍), 대형 소용돌이	극을 가로지르는 해류 (Beaufort gyre)
유빙	큰 계절성	계절성이 없음
겨울면적	약 50%	90%
여름면적	약 10%	80%
연령, 두께	주로 1년, 1.5m	주로 수년, 3.5m
빙산	대형, 평판해빙이 풍부, 조립질 물질 운반	소형, 불규칙한 빙산, 그린란드와 베링해에서만 나타남, 북극 해분에는 없음
강물유입	없음	많음
성층	낮은 수직 안정성	연중 표층(20-50 m) 안정함
영양염류	연중 높음	계절적으로 결핍

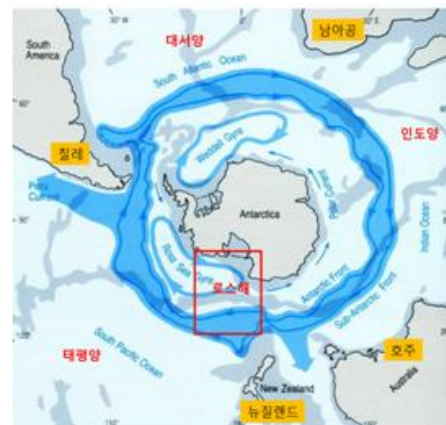
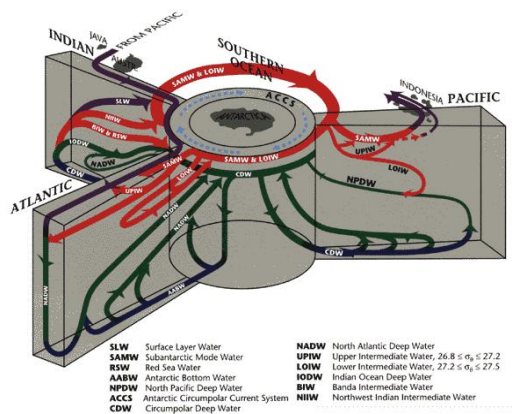
(홍재상 외 2008)

(나) 남극해 (Antarctic Ocean)의 특성

- ① 남극해는 대서양, 태평양, 인도양과 같은 큰 대양들과 연결되어 거대한 남극 대륙 주변을 고리처럼 감싸고 흐르는 해양으로, 해수의 연중수온은 $-1.8\sim 4^{\circ}\text{C}$ 이며, 웨델해(Weddell Sea)와 로스해(Ross Sea) 등의 2개의 해역과 수많은 연해(marginal sea)로 형성
- ② 남극수렴선은 온도와 염분 등 물리적 성질이 차이가 있는 자연적 경계로서, 해빙(Sea ice)이 계절에 따라 얼고 녹기를 되풀이함에 따라 시공간적으로 변화하며, 남위 $50^{\circ}\sim 60^{\circ}$ 사이를 불규칙하게 이동함
- ③ 남극해(Southern ocean)은 아열대 수렴대(Subtropical Convergence, ca 45°S) 이남 해역으로 전 지구 해양의 20% 점유함
- ④ 남극해는 지구시스템의 중요한 일부로서 전지구적 기후변화 과정의 발원지로 기후변화에 민감하게 반응하며, 전지구 대양순환(Meridional overturning circulation)의 원동력인 저층수(Bottom water)의 생성지역임
- ⑤ 남극해는 저온, 일사량의 극심한 계절적 변화, 상대적으로 높은 영양염(nutrient), 계절에 따른 해빙 형성과 융해, 수괴의 안정성 변화 등으로 생태학적 관점에서 볼 때 지구상에서 가장 독특한 극한의 생물서식 환경임 (Faranda *et al.*, 1997)

(다) 남극순환해류의 특성

- ① 남극순환해류는 전 지구 해양에서 가장 큰 해류 운송량을 보유(130 Sverdrups)하고 전 지구해양으로 해양수를 공급하는 유일한 해류로 지구 심층수에 막대한 영향을 미침



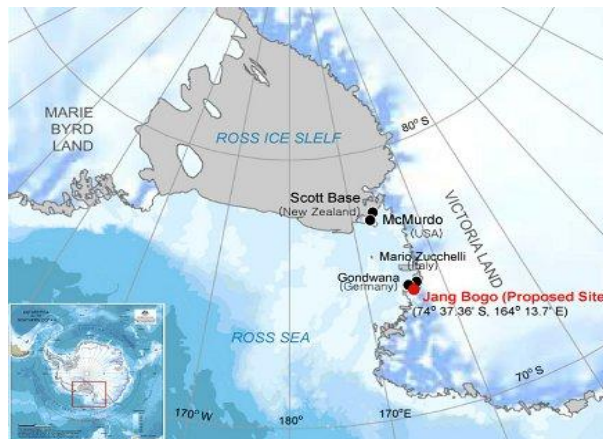
[전지구 대양순환과 연결된 남극순환해류]

- ② 남극의 해양생태계는 모든 대양과 연결된 중앙의 육지부를 둘러싸고 있는 극순환고리(Circumpolar ring)의 해역으로 남극의 대륙붕은 좁고 근해에서 심층수로 급격히 가라앉아 경사가 급한 것이 특징임. 최북단 해양경계는 남북대륙을 순환하는 남극수렴대(Circular Antarctic Convergence)에 의하여 구분되며, 남극수렴대는 지속적인 편서풍대의 심층수 위에 위치함
- ③ 남극수렴대 남측은 남극주위를 순환하는 영양염류가 풍부한 해수가 표층으로 상승하므로 영양염류가 풍부함. 대륙주위의 얼음 층 아래에서 해수의 온도는 결빙온도 또는 그 이하로 내려가 지구 심해해분의 심층수를 형성하도록 아래로 흐름. 남극대륙은 하천이 결빙되어 대륙붕으로 침전되는 퇴적물은 거의 없고 표층도 성층화되지 않음
- ⑤ 남극해는 계절적으로 극히 수평 또는 수직온도 변화만을 보이며, 겨울철에는 남극해의 절반 이상이 얼음 층으로 덮이고, 늦여름은 10%까지 감소

※ 남극대륙과 남극해는 19세기 발견된 이후 어느 나라에도 속하지 않는 인류공영의 재산으로 지구상 유일한 미개척지임

(라) 로스해 (Ross Sea)

- ① 로스해는 남극 대륙에서 태평양 권역에 위치하고 있는 빅토리아랜드와 마리버드랜드 사이에 있는 큰 만으로 거대한 로스 빙붕과 어울려 남극에서 가장 큰 바다 중의 하나임



[로스해와 주변 기지 및 장보고 기지의 위치]

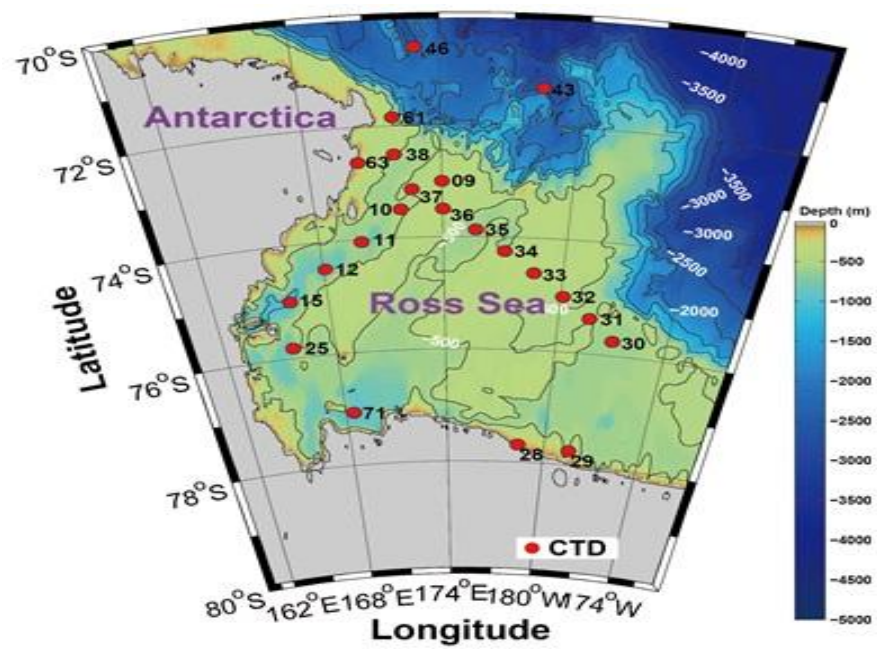
- ② 대부분 수심 1,000미터 이하로 얕은 곳이 많고 대륙붕이 발달해 있으며, 대략 $9.6 \times 10^8 \text{ km}^2$ 의 해수면적을 가지고 있음
- ③ 로스해는 웨델해와 함께 남극의 심층수 형성지역의 하나임. 심층수 형성과 전

지구 기후변화의 결과로 가장 빠르게 염분농도가 낮아지고 있음. 로스해 지역에서 남극해빙의 확장이 10% 증가한 반면, 남극 반도의 서쪽에서의 지역적인 해빙 감소는 광범위한 영향을 미침

- ④ 로스해는 심층수의 용승을 동반하는 시계방향의 거대한 소용돌이를 일으키는 편동풍의 영향을 강하게 받고, 표면해류는 대체로 빙봉의 정면을 따라 서쪽으로 흐른 뒤, 빅토리아랜드를 따라 북쪽으로 흐름
- ⑤ 남극에서도 비교적 빙하가 적은 바다로 알려져 있고, 영양염이 풍부하여 플랑크톤이 서식하기에 적당하여 물고기·물개·고래·바다조류나 연안에 서식하는 조류(Sea birds)와 같은 보다 큰 동물들에게 먹이를 제공해주고 있음 (De Witt, 1970)
- ⑥ 로스해의 대륙붕은 독특한 생육환경으로 대표됨. 이 지역의 먹이망은 계절적으로 형성되는 수많은 개수역(polynya)과 광범위한 빙봉으로 인해 남극해의 다른 지역과는 상당히 다른 양상을 보임 (Granata *et al.*, 2000)
- ⑦ 로스해 연안은 다양한 빙권(빙상, 빙하, 빙봉, 빙설), 지권(남극횡단산맥), 수권(로스해)으로의 접근이 가능하여 남극지역에 대한 이해를 위하여 다양한 연구 수행이 가능함. 특히 로스해는 대규모 저층해류가 형성되는 지역으로 알려져 있어 최근 로스해에서 보고되는 해류 순환의 변화가 결과적으로 지구 기후변화에 미치는 영향이 주목받고 있음. 따라서 로스해 지역의 해빙분포, 해양학 및 기상학적 특성의 변화를 관측하는 것이 지구 기후변화 연구에 매우 중요함 (Faranda *et al.*, 2000)
- ⑧ 로스해는 크게 연안(coastal zone)과 대륙붕 지역(continental shelf zone)으로 구분되는 전형적인 대륙붕연안지역(Continental Shelf Coastal Zone)으로서 (1) 해빙으로 덮여 있는 지역, (2) 해빙이 광범위하게 결속되어 있는 해빙대 내에서 해빙 감소에 의해 생성되는 폴리냐 지역, (3) 여름철에 해빙이 녹아 사라지는 지역, (4) 연안지역으로 구분 (Giraldo *et al.*, 2011)

(마) 과제와의 연관성

- ① 남극 로스해 해양생물자원을 국가 미래자원으로 인식하고 즉각적이며 지속적인 종합 연구시스템을 구축하기 위하여 2009년 쇄빙연구선“아라온”의 건조에 따라 접근이 어려웠던 결빙해역으로의 접근이 가능해짐
- ② 로스해 지역을 대상으로 독자적인 로스해 해양생물자원 연구 인프라 활용하여 해양생물 탐사와 대사체 분석을 통한 극지 해양생물 보전가치 규명 및 활용기반 구축을 통한 국가생물공학산업에 기여함



[남극 로스해 해역 예상 조사 정점]



[K-POD에서 확보한 남극 로스해 해양생물]

(2) 사하공화국(Yakutia Republic) 오미야콘(Oymyakon)의 고유생물 확보

□ 연구목적

- 극한환경에 적응한 사하공화국 오미야콘의 고유생물을 러시아 IBPC 연구소와 공동으로 탐사하여 극한적응 고유생물을 확보함

□ 연구지역 특성

(가) 사하공화국 지역의 특성

- ① 사하공화국 (야쿠티아)은 유라시아 대륙의 북동부에 위치한 러시아연방의 가장 큰 지역으로, 전 세계 국가 중 가장 넓은 면적의 지방자치단위임. 총 면적은 약 3백10만km²로 영토의 40% 이상이 북극권 내에 자리 위치하며, 남북 길이가 2,500km 동서 길이가 2,000km에 이름
- ② 사하 공화국은 서쪽에 크라스노야르스크 주, 남쪽에 이르쿠츠크 주와 자바이칼 변경주, 아무르 주, 남동부에 하바롭스크 변경주, 동쪽에 마가단 주와 추코트카 자치구와 경계를 이루고 있고, 자연경계의 북쪽에는 북극해를 접하고 있어, 랍테프 해와 동시베리아의 바다를 형성함. 해안선의 총 길이는 4,500km 이상임
- ③ 사하공화국의 극점(極點)은 남서쪽으로 에벤키 자치구(105° E), 동쪽으로 추코트카 자치구(165° E), 남쪽으로 스타노보이(Stanovoi, 55°30' N)이며, 북부 본토의 노르트비크 곶(Cape Noordwijk, 74° N)과 북극해의 섬 헨리에트(Henrietta Island, 77° N)으로 사하공화국은 지구상에서 가장 추운 지역으로 기록되어 있는 베르호얀스크와 오미야콘이 속해 있는 지역임



[사하공화국]

(나) 오미야콘 지역의 특성

- ① 1월 평균기후는 해안가 -28℃, 내륙지역에서는 -50℃를 기록하기도 함. 1922년 오이미야콘에서는 겨울 -71도까지 기록한 적이 있고, 오이미야콘은 여름에 34℃, 야쿠츠크는 38℃를 기록한 적이 있으며, 7월에 -9.3℃, 8월에는 무려 -17.1℃를 기록한 적이 있을 정도로 여름 연교차가 큰 지역임

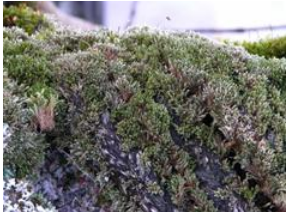
- ② 지역식생을 살펴보면 대부분의 동식물들은 짧은 여름 사이에만 활동을 한함. 7월 평균기후는 해안가 2°C ~ 중부지역은 19°C로 연강수량은 중부지역에서 200mm ~ 동부산악 지역에서 700 mm 정도로 매우 적음

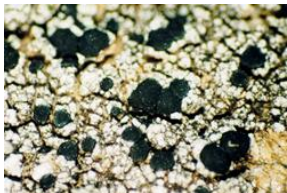
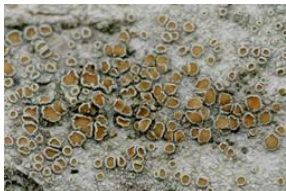


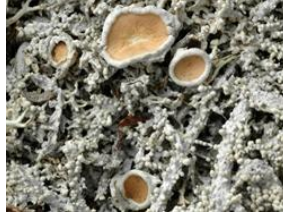
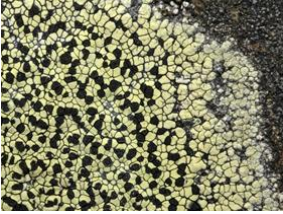
[사하공화국 오미야콘의 동토지역]

(다) 오미야콘 (Oymyakon) 생물 종의 특성

- ① 야쿠티아에는 전체 식생 중 유관속 식물들이 39.77%를 차지하며, 789 species, 220 genera, 70 families로 구성되며, 이 중 Asteraceae 78 (9.89%), Cyperaceae 64 (8.11%), Brassicaceae 61 (7.73%), Caryophyllaceae 54 (6.84%), Ranunculaceae 53 (6.72%), Fabaceae 43 (5.45%), Rosaceae 40 (5.07%), Salicaceae 29 (3.68%), Saxifragaceae 27 (3.42%), Scrophulariaceae 25 (3.17%), Polygonaceae 22 (2.79%), Juncaceae 15 (1.90%), Ericaceae 14 (1.77%), Papaveraceae 11 (1.39), Primulaceae 9 (1.14)등으로 구성됨
- ② 특히 *Petasites radiatus* 및 *Oxytropis czekanowskii* 를 포함한 15 종은 매우 희귀 식물들 임. 이끼류가 523 species, 173 genera, 51 families 들이 보고되고 있으며, 많은 이끼류들이 연구 및 보고되지 않아 극한온도에 적응한 생물 종 연구에 중요함
- ③ 러시아 야쿠티아 및 오미야콘 지역에서 채집이 가능한 생물자원 (식물, 버섯, 지의류 등)

		
<i>Aulacomnium palustre</i>	<i>Bryum argenteum</i>	<i>Calliergon giganteum</i>
		
<i>Abietinella abietina</i>	<i>Aulacomnium</i>	<i>Sphagnum balticum</i>

	<i>turgidum</i>	
<i>Encalypta raptocarpa</i>	<i>Marchantia polymorpha</i>	<i>Cetraria andrejevii</i>
		
<i>Lichenomphalina hudsoniana</i>	<i>Lichenomphalina umbelifera</i>	<i>Parmelia cunninghamii</i>
		
<i>Flavoparmelia soredians</i>	<i>Bryonora castanea</i>	<i>Lecidella carpathica</i>
		
<i>Lecanora chlarotera</i>	<i>Alectoria nigricans</i>	<i>Alectoria ochroleuca</i>
		
<i>Asahinea chrysantha</i>	<i>Cetraria islandica</i>	<i>Bryocaulon divergens</i>
		
<i>Cetraria nigricans</i>	<i>Cladina rangiferina</i>	<i>Dactylina arctica</i>

		
<i>Lecanora epibryon</i>	<i>Lcmadophila ericetorum</i>	<i>Ochrolechia frigida</i>
		
<i>Rhizocarpon geographicum</i>	<i>Sphaerophorus globosus</i>	<i>Stereocaulon tomentosum</i>
		
<i>Andromeda polifolia</i>	<i>Androsace chamaejasme</i>	<i>Anemone drummondii</i>
		
<i>Arctous rubra</i>	<i>Boschniakia rossica</i>	<i>Cardamine bellidifolia</i>
		
<i>Cassiope tetragona</i>	<i>Cerastium regelii</i>	<i>Chrysosplenium tetrandrum</i>

		
<i>Diapensia lapponica</i>	<i>Juncus biglumis</i>	<i>Potentilla biflora</i>
		
<i>petasites radiates</i>	<i>oxytropis czekanowskii</i>	<i>Salix arctica</i>
		
<i>Salix phlebophylla</i>	<i>Vaccinium vitis-idaea</i>	<i>Hulteniella integrifolia</i>

(라) 협력 연구기관 : IBPC (The Institute for Biological Problems of Cryolithozone, SB RAS) : IBPC 연구소는 동토지역의 생물다양성을 연구하는 러시아 아카데미 시베리아 연구소 77개 중의 하나로, 2010년 극지연구소와 MOU를 체결하고 사하공화국 지역의 생물자원을 공유한 바 있음

SB RAS Organizations and Employees
[In Russian](#) [Main](#) [Authorization](#) [Organization list](#) [Search: Employees](#) [Organizations](#) [YakSC SB RAS](#)



Institute for Biological Problems of Cryolithozone Siberian Branch of RAS
 677980, Yakutsk,
 41, Lenina ave.
 IBPC SB RAS
 Phone: +7(411-2) 33-56-90
 Fax: +7(411-2) 33-58-12
 E-mail: ibpc@ibpc.yak.ru
 WWW: <http://ibpc.yak.ru/>

Administration and Staff
Chief manager of Data Base: Elena Rychkova
 e-mail: beles@ict.nsc.ru
 © 1996-2016, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

[IBPC web-site]

(마) 과제와의 연관성 : 사하공화국 오마야콘 지역은 남북극을 제외하고 지구상에서 가장 추운 지역으로 1월 평균온도가 영하 - 50°C이며, 8월 평균온도가 35°C로 극한의 생물적응이 이루어지는 지역임. 극지적응은 대사체의 진화에 근거하여 이루어지므로 연 평균온도가 85°C에 이르는 지역의 고유생물을 대상으로 극한 적응 대사체의 유용성을 규명하고자 함

(3) 네팔 안나푸르나 자연보존지역 : RIBB (Research Institute for Bioscience and Biotechnology)

□ 연구목적

- 네팔을 거점으로 해외 극한지 고유생물 탐사 및 극한 환경 적응 생물을 조사하고 후보 식물들을 확보하기 위해 러시아와 네팔 연구팀과 협약을 통해 신약 개발과 화장품 제재 등으로 활용할 수 있는 bioactive compound (antioxidant, anti-diabetic, Anti-alzheimer's, tyrosinase inhibitor, antifungal, anticancer natural compounds)를 함유하고 있는 해외 생물자원 채집과 유용 물질 screening을 수행함

□ 연구지역 특성

(가) 안나푸르나 자연보존지역

- ① 채집지로 선정한 히말라야 안나푸르나 자연보존지역(28.8205°N, 84.0167°E)은 총 7,629 sq. km 넓이에, 고도 1,000 ~ 8,000m, 연강수량 3,000mm(남쪽) ~ 500mm(북쪽), 30℃(여름) ~ -15℃(겨울)까지 지역별, 계절별 극명하게 다른 기후, 여러 환경, 뚜렷한 지형학적 차이를 보이며(그림 4, 5) 현화식물 1,226종이 서식하고 이중 고유종 54종을 포함한 426종은 이미 약용식물로 이용 중임
- ② 네팔 히말라야는 다양한 고도와 기후 덕분에 7,000여종의 다양한 식물이 존재 하며 이중 700종은 두통, 해열, 관절염, 당뇨, 고혈압, 알츠하이머 등 다양한 질병에 유용 의약성분을 지닌 의약품으로 사용되고 있으며 고유종 비율(400종 이상)도 높다고 알려져 있음
- ③ 지역주민들이 오랜 역사를 통해 전통적으로 사용해온 약용식물 정보를 바탕으로 이들이 사용해 온 전통 약용 식물 추출물에서 유용물질 개발 연구를 계획함

S.N.	Plants	Total No. of Species
1.	Algae	807 species (Ref. 1)
2.	Fungi	2,025 species (Ref. 1)
3.	Lichens	771 species (Ref.1)
4.	Bryophytes (Liverworts 395, Mosses 559)	1150 species (Ref. 1)
5.	Pteridophytes	534 species (Ref. 1)
6.	Non-flowering plants	4,462 species (Ref. 2,3,8,10,11,16)
7.	Gymnosperms	31 (Ref. 16)
8.	Angiosperms	6,653 species (Ref. 1)
9.	Rhododendrons	31 species (Ref. 17)
10.	Endemic plants : a) Flowering b) Non-flowering	282 species (Ref.19,20,21) 248 species (Ref. 2)
11.	Medicinal plants	701 species (Ref. 7)
12.	Medicinal plants prioritized for research and development	30 species (Ref. 16)
13.	Medicinal plants prioritized for agro-technology development	12 species (Ref. 16)
14.	Nepal flora in CITES Appendices	Listed in table 5 (Ref. 5,6)
15.	Protected plants	16 species (Ref. 13,14)
16.	Threatened medicinal plants	60 species (Ref. 4)

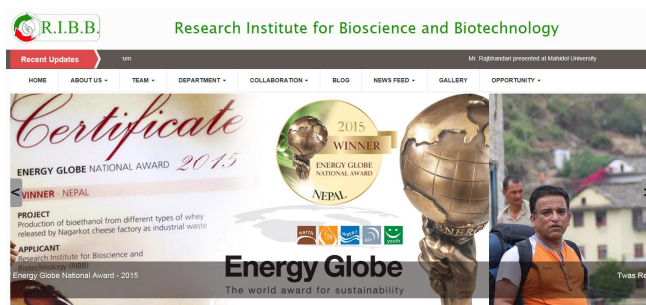
SN	Geomorphoic Unit	Width (km)	Altitudes (m)	Main Rock Types	Main processes for landform development
	Fore Himalaya	20-70	2000-5000	Gneisses, schists, phyllites and marbles mostly belonging to the northern edge of the Lesser Himalayan Zone	Tectonic upliftment, Weathering, erosion, and slope failure
	Inner and Trans Himalaya	5-50	2500-4500	Gneisses, schists and marbles of the Higher Himalayan Zone and Tethyan sediments (limestones, shale, sandstone etc.) belonging to the Tibetan-Tethys Zone	Tectonic upliftment, wind and glacial erosion, and slope degradation by rock disintegrations

[안나푸르나 생물권의 생물 다양성]



[네팔 RIBB 연구소와 공동연구 진행지역]

(나) 협력 연구기관 : RIBB (Research Institute for Bioscience and Biotechnology in Nepal) : RIBB는 네팔 연구소로 네팔지역의 자생 동식물을 대상으로 천연물을 확보하고 유용 대사체를 대상으로 약용식물, 제약, 식품 및 종 분화 등의 연구를 주요 주제로 연구하는 연구소임 (Dr. Hari Datta Bhattai)



[RIBB web-site]

(다) 과제와의 연관성

- “안나푸르나 자연보전지역”은 극한의 히말라야 산악지역 내에 한계 생물권을 형성한 지역으로 극한생물 유래 대사체를 연구하는 본 과제에 신규 대사체를 확보할 수 있는 지역임



[히말리야 산맥 사이의 안나푸르나 생물권]

나. 남극 은어 생활사 규명 (국제 공동연구)

(1) 연구목적

- 남극해 주요 어족 자원인 남극은어(*Pleuragramma antarctica*)의 산란장소가 2002년 로스해 Terra Nova Bay에서 처음 발견된 이래 이탈리아 연구팀의 공동연구 제안으로 남극은어의 생활사와 생태학적 특성연구를 수행 중에 있으며 로스해 어족 자원 보호에 기여하고자 함

(2) 연구내용

(가) 남극은어의 특징

- 이태리 극지연구소는 2002년 이래 해당 연구지역에서 10년여 이상의 남극은어 생활사 연구를 수행하였고 예상 산란장을 Coulman island에서 Drygalski Glacier Tongue까지 확장하였으며 지형적으로 Gerlach inlet과 Silverfish Bay를 아우르는 지역에 있는 TNB로 남극은어의 알들이 집중되어 존재하는 것을 확인함

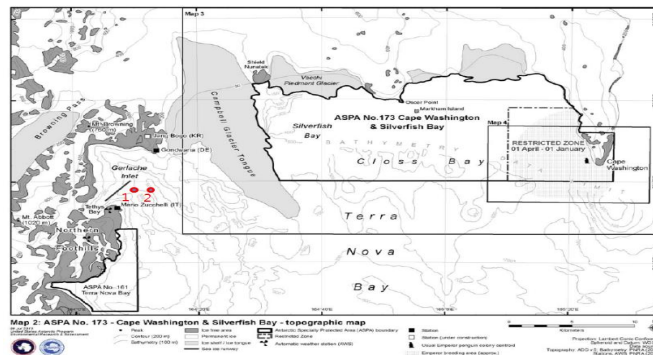


[남극은어 : Antarctic silverfish (*Pleuragramma antarcticum*)]

(나) 사전 연구내용

- ① 알의 공간적 분포, 얼음아래 횡단적 위치 등을 통해 빙봉 형성(sea ice formation)에 영향을 받는다는 것을 확인하였으며, 배발생 연구 등을 통해 11월에 부화, 4-5개월동안 발생이 일어나고 산란은 7-8월에 일어날 것으로 추정하였으나 이태리팀은 겨울동안에 연구 수행이 제한되어 있어 확인이 불가능하였음
- ② 이 같은 문제점을 해결하기 위해 이태리 측이 2014년 장보고 기지가 운영을 시작하자 이 기간 동안 남극 은어에 대한 조사와 공동연구를 제안하였고 K-POD팀과 장보고 월동대원들이 station82에서 9월-10월 사이 11번의 은어알 채집을 수행한 결과 남극은어의 산란시기는 예측했던 6-8월이 아니라 9월경인 것으로 밝혀짐

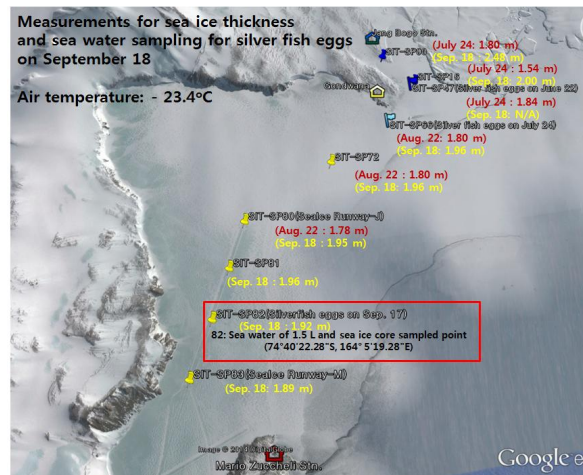
- ③ 장보고 기지와 이태리 기지 인근 지역의 남극은어 알 분포상은 다양한 환경적 영향을 받아 상당히 다른 것으로 조사되었으며 이를 위해 주변 해양 환경에 대한 상세하고 장기적인 조사 필요성이 대두됨
- ④ 남극 해양생물 공동연구를 통해 Marino Vacchi 박사가 이끄는 이태리 제네바 대학 연구팀과 남극 Ross해 주요 어족 자원인 남극 은어의 은신처, 생활사 및 환경 특성 규명 연구 계속 수행 중이며 획득된 data와 결과물은 CCAMLR(Commission for the Conservation of Antarctic Marine Living Resources)에 매년 보고되고 있으며 italian PNRA 프로그램(제목: Pieces in place for a research and monitoring program targeting the two key fish species of the establishing Ross Sea MPA)에 K-POD팀과 2017-2019년 공동연구로 제출하였음 (Ghigliotti *et al.*, 2015)



[이탈리아 요청 시료 채취 지점 Station 1, 2]

(다) 연구내용

- ① 남극해 주요 어족자원으로 2002년 로스해 Terra Nova Bay 정착빙(ice platelets)에서 처음으로 산란장소가 발견된 이래로 이탈리아 연구팀(PNRA)의 주요 연구대상으로 현재까지 조사가 진행되고 있고, 남극 해양생물 공동연구를 통해 남극 Ross해 주요 어족 자원인 남극 은어의 은신처, 생활사 및 환경 특성 규명 연구 계속 수행하고자 함
- ② 이태리 팀과 공동연구를 통해 남극 Ross해 주요 어족 자원인 남극 은어의 은신처, 생활사 및 환경 특성 규명 연구를 위해 KOPRI는 남극 동계기간 동안 월동대의 협력을 통해 이탈리아 기지 앞 Gerlache Inlet (Station1: 74°40.250 ' S, 164°13.400 ' E, Station2: 74°10.177 ' S, 164°15.933 ' E), 이태리 Gen. Univ는 Cape Wasihington과 Silverfish Bay에서 남극 은어 은신처 생태 조사를 수행 중임



[2014년 9월 18일 남극은어 알 채집 성공 지점]

- ③ 정확한 산란장과 부화 위치(very close to the sea-ice cover 예상), 부화 장소 (deeper ice-free seawater 가능성), 발생 단계, 기타 생태학적 특성 연구와 나아가 sea-ice formation과 산란장 형성 등의 상관관계를 밝히고자 함
- ④ 남극 은어의 수정 이후 배형성 단계 발생 형태학적 특성 규명 및 초기 생활사 완성을 위해 2014년부터 2015년에 걸쳐 샘플 채취와 지속적인 공동 연구가 계획되어 있으며, 정확한 산란장과 부화 위치(very close to the sea-ice cover 예상)와 부화 장소 (deeper ice-free seawater 가능성), 발생 단계, 기타 생태학적 특성 연구와 나아가 sea-ice formation 과 산란장 형성 등의 상관관계를 밝히는데 있음

(라) 협력 연구기관

ISMAR - CNR UOS Genoa.

- 2011년부터 극지연구소와 MOU를 맺고 남극은어 생활사연구를 공동으로 진행하여 왔음. Dr. Marino Vacchi는 1987년부터 이탈리아 남극프로그램(PNRA)의 어류 생태학 및 어업자원에 대한 연구그룹의 책임자로 활동 중이며, 1990년 이후 CCAMLR의 이탈리아 대표로 활동 중임 (Prof. Marino Vacchi)



[ISMAR - CNR web-site]

(마) 과제와의 연관성

- ① 남극해 주요 어족자원인 남극은어의 생활사를 공동으로 연구하여 테라노바만을 포함한 로스해에서의 독자적 연구 주도권 확보를 위해서는 과 같이 기존 연구국가들의 인프라 및 연구 계획을 파악하고 이들 국가와의 긴밀한 협조를 통해 기존에 습득된 연구 결과 및 이 지역에서의 연구 노하우에 대한 정보 공유 필요함

구분	KOPRI	ISMAR - CNR
연구범위	생물다양성 분석 및 생태계 구조 자료 공유	남극은어의 전체 생활사 연구자료 및 먹이생태자료 공유
인프라	쇄빙연구선 아라온, 장보고과학기지	마리오쥬켈리기지 및 소형조사선

다. 대사체 생성경로 파악 : 극지환경 적응을 위한 발현체 규명

(1) 연구목적

- 대사과정에서 생성되는 대사체에 유용성을 탐색 및 유전체와 단백질체 정보를 활용한 대사경로 (metabolic flow) 분석함

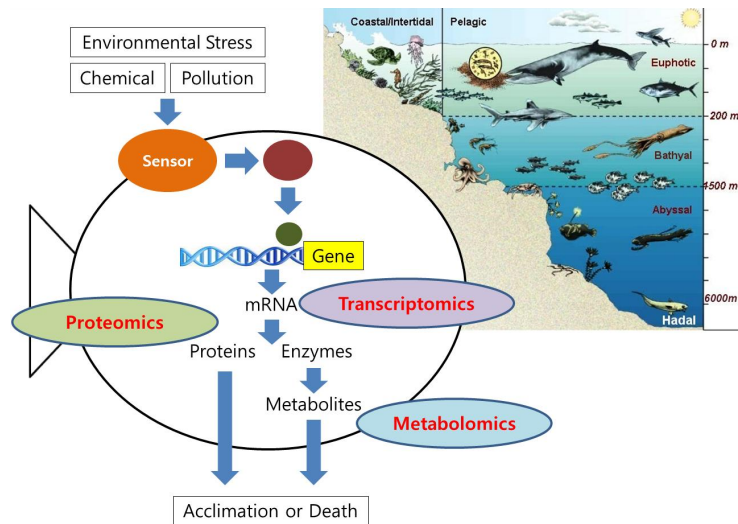
(2) 연구배경

(가) 생명공학 기술의 발달에 따라 생물이 합성하는 대사체의 다양성과 합성경로에 대한 연구가 진행되어왔으나, 이는 특정한 대사물질과 관련하는 효소를 중심으로 대사속도와 물질생산에 대한 연구에 국한되어 왔음

(나) 생명현상을 총체적으로 이해하기 위해 대사체(metabolome)에 관한 연구가 필수적이고, 선진국에서는 metabolomics에 대한 관심 높아짐

(다) Post-genome 시대의 도래와 더불어 유전체, 단백질체 기술 등이 비약적으로 발전하여 생체기능의 조절과 관련한 대사체 연구의 중요성이 부각되고 있으며 대사체 기술은 중요함

(라) 극지해 해양생물의 환경변화에 대한 반응을 이해하기 위해 metabolomics적 분석을 통하여 생체조절을 이해



[환경과 생물체 내 반응 기작에 대한 모식도]

- (마) 생물체는 주변 환경의 변화에 따라 일련의 외부자극을 receptor 등의 센서 기관으로 인지하고, 체계화된 signal pathway에 따라 유전자나 단백질을 발현시킴으로써 생사를 결정
- (바) 특정 유전자 또는 단백질의 분석이 아닌 전체 대사체를 분석함으로써 생물체의 고유 반응 기작과 환경 변화에 대한 적응기작을 분석
- (사) 극지해 해양생물에 적용하여, 고유 유전체, 단백체, 대사체의 발현 변화를 분석하여 적응 기작과 환경이 변화에 대한 반응기작을 분석

(3) 연구내용

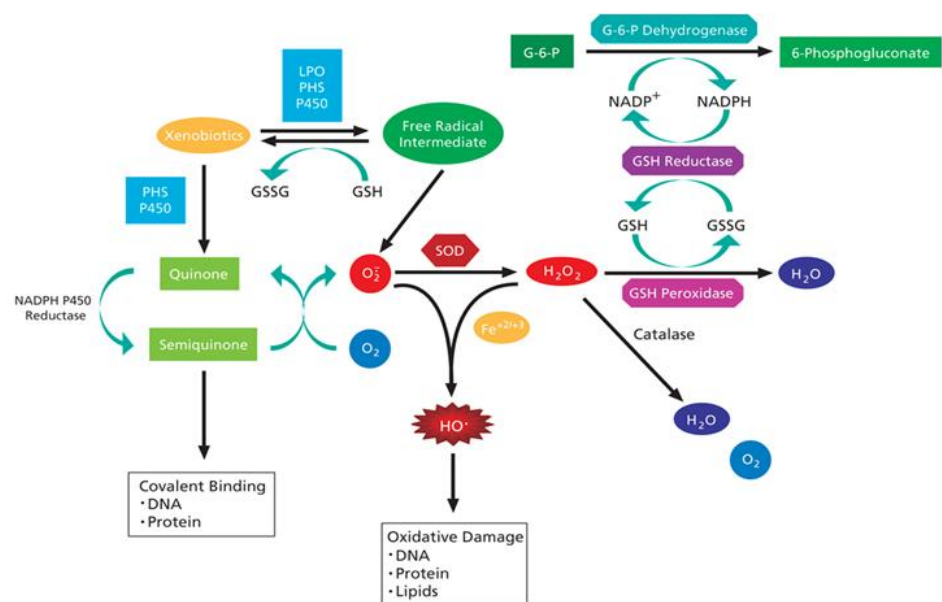
(가) 극지 요각류의 환경적응 기작

- ① 다양한 환경스트레스가 극지 요각류에 미치는 in vivo 및 in vitro 영향 연구를 통해 급·만성독성 뿐만 아니라 유전자 수준에서의 반응, 즉 antioxidant response, detoxification, DNA repair, apoptosis, cell cycle regulation 등에 대해 중요 역할을 하는 유전자들의 gene battery system의 발현 양상을 분석하고 이를 통해 극지 요각류가 환경에 적응하는 기작을 알아보고 극지환경 변화에 따른 영향을 분석함
- ② *T. kingsejongensis* RNA seq. Database 구축 : 분석된 극지 요각류의 RNA-seq 정보중 NCBI NR Blast에서 hit된 23,918개의 유전자 정보에서 protein DB를 구축하고 이를 I-TRAQ을 활용하여 약 5,000개 이상의 protein spot의 발현 양상을 분석. 극지 요각류의 단백질체 변화 양상은 환경변화(자외선 및 염분도 등)에 따라 LD₅₀ 또는 EC₁₀ 값을 기준으로 분석하고 세포내 분자 기작에 대한 연구를 수행함

[극지 요각류 RNA-seq 분석]

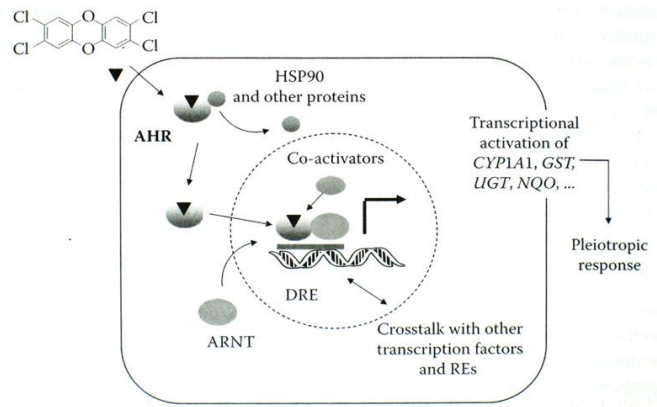
(나) 유전자 발굴

- ① 발현 유전체 database를 이용하여 많은 수의 biomarker 후보 유전자군을 발굴함. 관련 유전자는 요각류 *T. kingsejongensis*의 genome DB 내에서 손쉽게 그 sequence를 retrieve할 수 있어 유전자군을 확보함



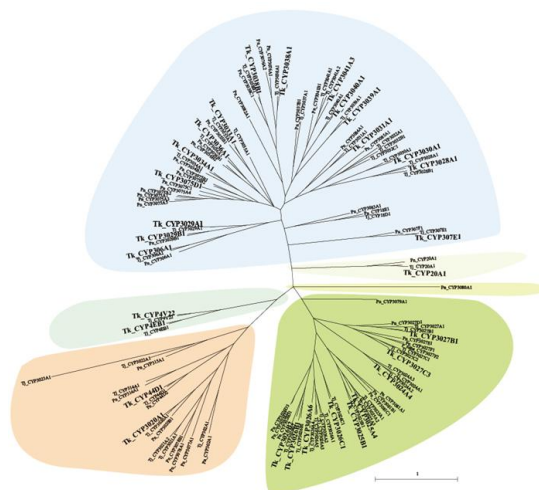
[Phase I 및 Phase II detoxification 기작에 속하는 단백질의 작용 기작의 예]

- ② Antioxidant defense 기작과 관련하여 극지 요각류 *T. kingsejongensis*에서 glutathione S-transferase family (GSTΔ-E1, GST-Mu3, GST-Zeta, mGST1, mGST3) Catalase, MnSOD, CuZnSOD, glutathione reductase, glutathione peroxidase를 확보



[Alkyl PAH-AhR-CYP 유전자 발현의 상관관계 모식도]

- ③ Cytochrome P450 (CYP) 유전자는 외인성물질의 Phase I 기작 (제1상 반응)에 관여하는 효소 중 가장 많은 촉매반응을 일으키는 유전자 군임. CYP1A1 유전자는 물고기를 비롯한 고등한 생물에서 PAH 및 여러 독성물질의 biomarker로 이용되고 있으며, CYP1A1과 AhR의 외인성 물질의 독성기작은 여러 종에서 연구되어지고 있음. 하지만 많은 해양성 무척추 생물에서 CYP1A1 유전자가 없다고 알려져 있으며, AhR 가 그 기능을 하는지 보고된 연구가 없어 최근에서야 무척추 동물에서의 CYP 유전자군에 대한 연구가 *Daphnia*, copepod 및 rotifer 등에서 이루어지고 있으며, 극지 요각류 *T. kingsejongensis*에서 Phase I기작과 관련된 CYP 유전자들을 발굴, 명명하였음.



[*T. kingsejongensis* genome에서 발견된 CYP 전체 cDNA 유전자를 이용한 phylogenetic tree]

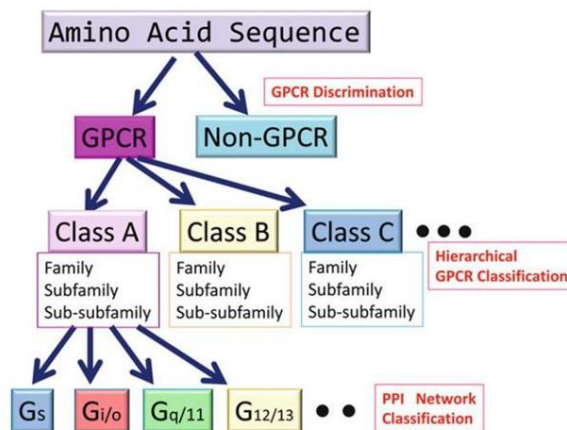
- ④ Heat shock protein (Hsp) 은 다양한 스트레스 원으로부터 (고열, 저열, 약물, 환경오염물질, UV 등) 세포를 보호하기 위한 molecular chaperone 기능을 지닌 단백질로서, 세포가 스트레스를 받을 때 세포 내 단백질과 기관을 보호하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 Heat shock protein은 UV나 gamma

irradiation에 의한 세포 내 damage를 완화시켜주는 것으로 알려져 있는데, 이에 관한 연구가 1990년대 후반부터 현재까지 진행되고 있으며, in vivo 또는 in vitro 연구에서 heat shock protein이 세포가 받는 damage를 감소시킨다는 연구결과가 꾸준히 논문들을 통해 발표되었다. 이와 관련하여, 극지 요각류 *T. kingsejongensis*에서 총 5개의 Hsp 유전자 (Hsp10, Hsp20, Hsp40, Hsp70, Hsp90)를 확보하였음

- ⑤ 극지 요각류 CYP 유전자군 및 스트레스 관련 유전자를 이용하여 극지 환경변화 및 스트레스에 대한 반응연구에 활용할 수 있으리라 생각됨

(다) G protein-coupled receptor (G-PCR) search using genome database

- ① G 단백질 연결 수용체 (G protein-coupled receptor, G-PCR)는 세포막에 존재하는 단백질 중 가장 큰 superfamily 수용체군으로 세포 바깥으로부터 오는 신호를 세포 안으로 전달시켜주는 역할함. G-PCR은 동물체 안팎에 존재하는 다양한 리간드 (ligand)의 표적 단백질로, 크게 후각 및 미각 자극에 반응하는 감각 수용체 그룹 (olfactory/gustatory G-PCR) 과 신경전달물질, 호르몬 등 각종 신호전달물질에 반응하는수용체 그룹 (transmitter G-PCR)으로 분류할 수 있으며 생식, 대사, 면역, 운동, 소화, 등 생리적 기능 조절에 중요한 역할을 수행함
- ② G-PCR 유전자의 확보를 위해 QFC method, tmhmm, GPCRHMM, GPCRDB, Sevens database, NCBI Local BLAST, InterPro, Blast2GO 등을 이용하는 in-house pipeline을 구축함



[G-PCR search pipeline 기본 전략]

- ③ *T. japonicus* 외, *Tigriopus californicus*의 G-PCR도 같은 방법으로 발굴하였다. 근연종인 *T. californicus*와는 수치상으로 매우 유사한 결과를 얻었음

	Class A	Class B	Class C	Class F	Total
TJ	241	37	8	4	290
TC	208	42	14	4	268

[*T. japonicus*와 *T. californicus* G-PCR 유전자 간의 비교]

- ④ 따라서 극지 요각류 *T. kingsejongensis* RNA seq Database 를 활용하여 전체 G-PCR 유전자를 확보하고 이들 유전자의 분자기작을 확인함으로써 극지 환경 변화 및 스트레스에 대한 생리적 반응연구에 활용할 수 있으리라 생각함

(라) 극지 수생생물 공생미생물 연구

- ① 공생미생물은 체내의 대사, 영양, 에너지 이용과 관련된 역할, 적응과 관련 면역의 조절, 병원체의 침입방지 등의 역할을 하는 것으로 알려져 있으므로 숙주의 대사과정 뿐만 아니라, 환경변화에 따라 숙주와 상호작용하며 숙주의 생리적 반응에 영향을 미치고 있다고 사료됨
- ② 대상생물의 공생미생물의 종류, 군집 분석과 유전체의 기능 연구를 통해 숙주의 대사과정에 있어서의 관련성을 파악하는 것은 극지생물의 환경적응 기전과 대사 경로 연구에 중요한 단서를 제공할 것으로 예상되나 현재까지 관련 연구는 미진한 상태임
- ③ 따라서, 극지 생물 공생미생물의 분리 및 배양조건을 확립하고, 미생물 군집을 분석, 미생물의 성장과 숙주의 생리작용에 관련된 유전자들의 탐색과 기능 분석을 통해 숙주 생물의 대사과정과의 상관관계를 예측

(3) 연구 성과

- (가) 극지 환경 변화 및 스트레스에 반응하는 gene battery system을 활용한 in vivo 및 in vitro 영향 평가 방법을 확립하여 이를 이용한 다양한 지역의 환경 스트레스 영향 연구를 활성화시킬 수 있고 이를 활용하여 극지적응 대사체의 1차 자료를 확보할 수 있음
- (나) 이외 현재까지 극지생태계 서식종들 가운데 요각류와 같은 하등무척추동물을 이용하여 이러한 분자생물학적 수준에서의 영향 평가법이 개발되지 않은 관계로 이 분야의 연구는 국제적으로 그 기여도가 매우 클 것으로 예상됨
- (다) 극지 요각류를 활용하여 극지 환경 변화 및 스트레스에 반응하는 유전자들의 발현양상에 대한 연구는 전 세계적으로 아직 이루어진 바 없는 새로운 연구 주제이다. 이를 통해 해양생태계 내 주요 구성원인 요각류를 활용한 환경영향평가

등 다양한 분야로의 응용연구가 가능함

(라) 극지 생물 공생미생물의 종류와 군집을 분석하고, 미생물의 성장과 숙주의 생리 작용에 영향을 줄 수 있는 유전자들의 확보와 기능 분석을 통해 숙주의 대사과정과의 상관관계를 예측하고, 궁극적으로는 환경변화에 따른 공생미생물 군집의 변이와 기능적 변화가 숙주의 대사과정에 어떤 영향을 미치고 있는지를 파악하는데 필요한 기초 자료를 제공하고자 함

라. 확보 생물의 기탁 및 종 보존

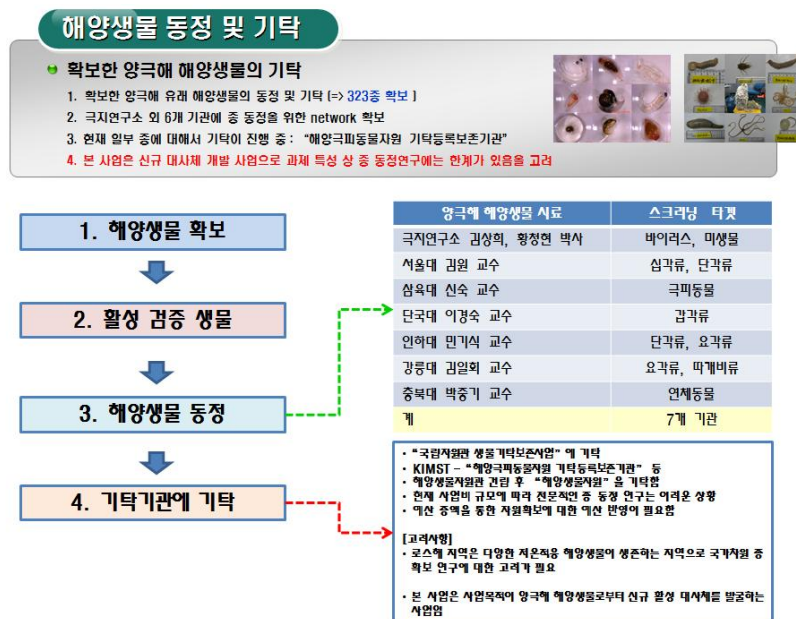
(1) 연구목적

- 확보한 극지 고유생물을 대상으로 극지 생명자원 관리를 위해 생물자원 관리 방안을 마련하기 까지 인벤토리(inventory)를 구축하고 기탁기관과 극지연구소 DB 시스템에 정보를 제공함

(2) 연구내용

(가) 로스해 해양생물 보존

- ① 아라온 항해 해역과 기지 인근에서 채집한 저서생물들의 형질 분류, 분자 종동정 작업을 진행하며 특정 분류군 (연체, 극피, 절지동물)은 국내 기탁전문기관에 등록함으로써 체계적으로 극지 해양생물 표본을 확보함.



[양극해 해양생물 동정 및 기탁 Protocol]

- ② 아라온을 이용한 해양 생물탐사의 경우 연안 접근이 불가능하여 다양한 생물

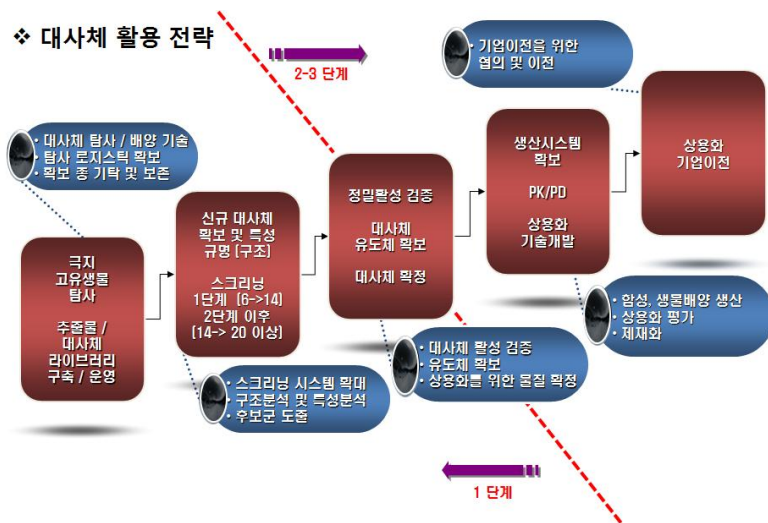
상과 높은 생물량에도 불구하고 수심이 낮은 조하, 조간대 생물 조사가 이루어지지 않았던 문제점을 인식하고 연안 과학잠수조사 (scientific scuba diving)를 계획 중임

- ③ 전문 학술 잠수팀으로 이루어진 학술 해양조사연구팀 (인더씨 코리아)과 연안 탐사 업무를 협의하였으며 scientific technique diving 기법으로 수심 40~50m 까지 직접 수중조사를 실시하여 육안으로 생물을 확인하고 선별해 1차 물질분석에 필요한 최소한의 샘플만을 채취함으로써 남획을 방지함
- ④ 생물종에 대하여 동물 지리적 분포특성 파악, 즉 심해성종(deep water species), 아한대성종(sub-cold water species), 극지고유종(polar endemic species), 광포형종(cosmopolitan species) 등과 같은 분포유형 파악함
- ⑥ 장기간에 걸쳐 아라온을 활용한 해양생물 조사를 통해 Ross해역 해양생물상을 파악하고 서식위치와 환경정보 등을 database화하여 향후 남극 해양생태 변화와 서식 생물상 변동 분석에 활용할 계획임
- ⑦ 단순히 생물 포획에 그치지 않고 우점종 또는 생태적 주요 생물들의 생리 특성, 생물량 변화 등 기초 연구를 병행하여 기후 변화가 생물에 미칠 영향에 대한 과학적 근거 자료를 마련함

(나) 극한적응 육상생물 보존

- ① 남극 세종기지 및 북극 다산기지 등에서 확보한 극한적응 육상생물은 형질 분류, 분자 종 동정 작업을 진행하며 특정 분류군은 국내 기탁전문기관에 등록함으로써 체계적으로 극지 해양생물 표본을 확보함.
 - ② 네팔 안나푸르나 및 사하공화국 오마야콘 지역에서 확보한 극한적응 육상생물은 RIBB 및 IBPC 등의 중 다양성 연구자들과 진행하며, 극지연구소에서는 극한적응 육상생물의 다양한 종을 확보를 위하여 지속적인 공동연구를 진행함
 - ③ 극지 고유생물의 동물 지리적 분포 특성 및 범위를 파악하여 동정 및 종목록 작성 등 기초자료부터 표본 목록집을 제작하고 디지털 사진 자료 확보, 기초 생태특성 및 주요 생태 영상자료를 확보하고 극지 생명자원 관리를 위해 저서 무척추동물 관리 방안 마련까지 인벤토리(inventory)를 구축하고 기탁기관과 극지연구소 DB시스템에 정보를 제공함
- ※ 지속가능한 (sustainable) 극지 생물자원활용을 위해 다양한 해양 생물 배양 기술을 개발함으로써 배양관련 원천 기술 개발에 주력하고자 함

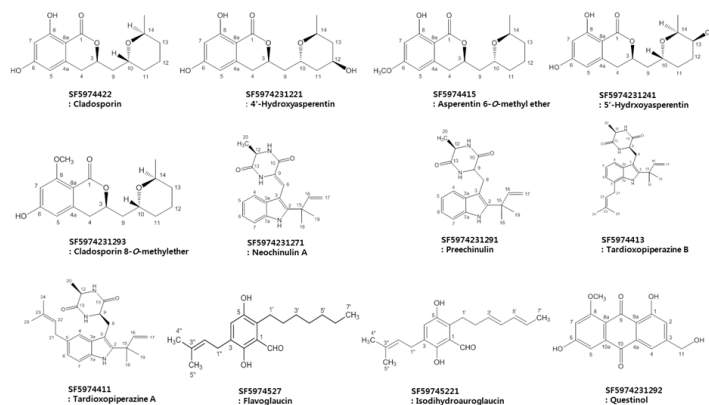
3-2-2. 극지 고유생물 대사체 활용가치 규명



[극지 고유생물 대사체 탐색 및 활용 전략]

- (1) 신규 추출물 확보 및 DB 확보 : 극지적응 고유생물 유래 대사체를 대상으로 질병치료 및 기능성 소재의 유효한 타겟으로 인식되고 있는 이차대사산물 등을 1차 생리활성 탐색 방법으로 적용하여 신규 생리활성 소재를 개발하고자 추출물을 확보하고 추출물의 효율적 관리를 위하여 추출물 DB를 확보함
- (2) MS 기반 대사체 라이브러리 확보 및 DB 구축 : 기 확보한 극지 고유 생물로 부터 추출물 및 추출물 DB를 확보하고 포괄적 LC-MS/MS 라이브러리를 구축하여 MS 기반 대사체 라이브러리 및 DB 확보
- (3) 신규 대사체 탐색 및 물질 특성 규명 : 확보된 극지 고유생물 유래 대사체를 대상으로 확보한 스크리닝시스템을 활용하여 의약활성, 산업소재용 바이오소재 등을 탐색하고 후보물질의 구조 및 이화학적 특성을 규명하고 대사체의 Target 중심의 정밀활성 연구를 진행하여 원천소재에 대한 특허권을 확보함

SF-5974 대사체 구조결정



[유효성 탐색에 의하여 발굴한 유용 대사체]

가. 신규 추출물 확보 및 DB 구축

(1) 연구목표

- 극지적응 고유생물 유래 대사체를 대상으로 질병치료 및 기능성 소재의 유효한 타겟으로 인식되고 있는 이차대사산물 등을 1차 생리활성 탐색 법으로 적용하여 신규 생리활성 소재를 개발하고자 추출물을 확보하고 추출물의 효율적 관리를 위하여 추출물 DB를 확보함

(2) 연구내용

(가) 신규 추출물 확보

- ① 극지 연구소로부터 극지적응 고유생물 소재를 제공받고 각 생물체의 특성에 맞추어 적절한 조 추출물을 확보
- ② 극지 육상생물, Ross해 연안에서 채취한 해양 저서생물, 극지생물 유래 공생미생물 등을 대상으로의 극지생물 유래 시료에 대한 MeOH / EtOAc 추출물을 제작
- ③ 각 추출물로부터 생리활성 물질을 탐색하기 위하여 건조된 시료로부터 MeOH / EtOAc (1L)를 이용하여 3일간 추출을 두 번 진행
- ④ 얻어진 MeOH/EtOAc 추출물에 대하여 C₁₈-functionalized silica gel flash column chromatography를 수행 하였으며, 용출 용매로는 단계적 기울기 용리법을 사용 [20%, 40%, 60%, 80%, and 100% (v/v) MeOH in H₂O (500ml each)].
- ⑤ 크로마토그래피를 통해 얻어진 분획물들에 대한 NMR data 분석을 통해 우선 연구 진행 후보 분획물 선정



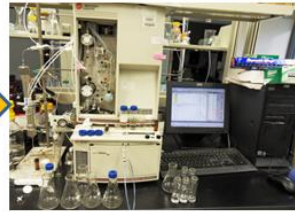
[극지 유래 추출물 확보 protocol]

⑥ 극지연구소로부터 극지유래 양극해 해양생물 소재를 제공받고 각 생물체의 특성에 맞춰 적절한 조 추출물을 확보함.

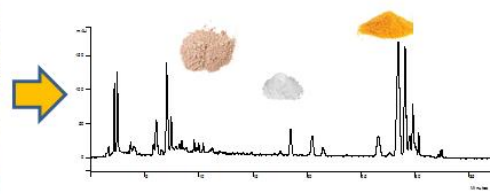
- 해양 동물 및 식물의 경우 methanol 이용 추출 및 농축
- 해양 미생물의 경우 배양체 대상 EtOAc 이용 추출 및 농축



* Column chromatography methods
- Si gel C. C.
- C-18 gel C. C.
- Sephadex LH gel C. C.

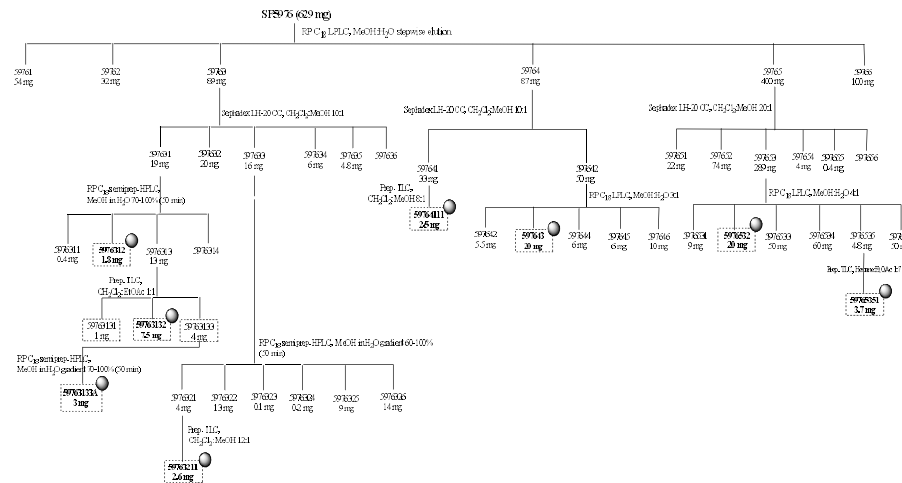


* Prep. HPLC method (C18/ODS gel columns)



• HPLC chromatogram
: isolated pure compounds

[단일 활성 화합물들의 분리]



[추출물 확보 후 분리]

[각 연구기관의 천연물 관련 연구현황]

부처	기관명	세부연구 단위	자원 종류	보유수	분양 여부
과기부	한국생명공학연구원	미생물 생물체 활용기술 개발사업단	미생물, 메타볼롬, 프로테옴	추출물: 500건	○
		자생식물이용기술연구단	식물추출물	추출물: 4,725점	○
	국가지정 연구소재 은행	희귀유용 미생물 추출물 은행	미생물 추출물	추출물: 80,000건	○
		동물생리활성물질 자원은행	동물생리활성물질	추출물 65종	
해양부	서울대학교	해양천연물 신약연구단	해양추출물	추출물 4,500	
	한국해양연구원	대양열대해역연구단	해양생물추출물	추출물 300	
민간	(재)제주하이테크산업진흥원	제주생물종다양성연구소	해조류	추출물 160	○

(나) 신규 추출물 DB 확보

- 극지 고유생물 유래 추출물의 체계적 관리를 위하여 추출물 DB는 Sample number, Research project, Origin, Site number, Import date, Method, Sample ID, Sample type, Amount(mg), Extract solvent, Organization, Storage place, Operator, Stock date, Storage name, MS data Code, Barcode, Release organization, Date discarded, notes 등 총 20개 항목으로 구성하여 추출물 DB를 확보함

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
1	2014 북극 Beaufort sea 해양미생물 추출물 리스트																				
2	Abbreviations																				
3	* BN = bongo net *CTD = 해수의 Conductivity, Temperature, Depth 측정장비 *BC = Box core 장비 *MC = Multi core 장비 *DR = Dredge																				
4	No	Sample No.	Research project	Origin	Site No.	Import date	Method	Sample ID	Sample type	Amount (mg)	Extract solvent	Organization	Storage place	Operator	Stock date	Storage name	MS data code	Barcode	Release organization	Date discarded	Notes
5	1	KEN0267	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-5	Bacterial	5.2	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-A1		KEN0267			
6	2	KEN0268	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-5	Bacterial	4.8	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-A3		KEN0268			
7	3	KEN0269	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-5	Bacterial	4.3	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-A4		KEN0269			
8	4	KEN0270	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-1	Bacterial	4.2	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-A6		KEN0270			
9	5	KEN0271	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-2	Bacterial	4.2	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-A11		KEN0271			
10	6	KEN0272	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-2	Bacterial	6.3	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-A12		KEN0272			
11	7	KEN0273	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-2	Bacterial	4	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-81		KEN0273			
12	8	KEN0274	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-4	Bacterial	3.1	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-86		KEN0274			
13	9	KEN0275	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-4	Bacterial	5.3	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-87		KEN0275			
14	10	KEN0276	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-4	Bacterial	3.8	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-88		KEN0276			
15	11	KEN0277	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-4	Bacterial	3.2	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-810		KEN0277			
16	12	KEN0278	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-5	Bacterial	3.5	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-812		KEN0278			
17	13	KEN0279	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-6	Bacterial	3	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-C4		KEN0279			
18	14	KEN0280	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-7	Bacterial	3	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-C7		KEN0280			
19	15	KEN0281	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-8	Bacterial	3.1	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-C12		KEN0281			
20	16	KEN0282	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-8	Bacterial	3.4	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-D1		KEN0282			
21	17	KEN0283	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-8	Bacterial	3.4	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-D2		KEN0283			
22	18	KEN0284	K-POD	Beaufort	ST#1		CTD	ST#1 CTD-8	Bacterial	4.2	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-D7		KEN0284			
23	19	KEN0285	K-POD	Beaufort	ST#2		CTD	ST#2 CTD-1	Bacterial	4.6	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-E10		KEN0285			
24	20	KEN0286	K-POD	Beaufort	ST#2		CTD	ST#2 CTD-8	Bacterial	3.2	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-G1		KEN0286			
25	21	KEN0287	K-POD	Beaufort	ST#2		CTD	ST#2 BC-1-3	Bacterial	2.6	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD1-G8		KEN0287			
26	22	KEN0288	K-POD	Beaufort	ST#2		CTD	ST#2 TSW	Bacterial	3.4	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD2-A1		KEN0288			
27	23	KEN0289	K-POD	Beaufort	ST#10		CTD	ST#10 CTD-5	Bacterial	3	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD2-A2		KEN0289			
28	24	KEN0290	K-POD	Beaufort	ST#10		CTD	ST#10 CTD-1	Bacterial	4.3	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD2-A4		KEN0290			
29	25	KEN0291	K-POD	Beaufort	ST#10		CTD	ST#10 CTD-1	Bacterial	5	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD2-A5		KEN0291			
30	26	KEN0292	K-POD	Beaufort	ST#10		CTD	ST#10 CTD-1	Bacterial	3.1	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD2-A6		KEN0292			
31	27	KEN0293	K-POD	Beaufort	ST#10		CTD	ST#10 CTD-2	Bacterial	3	EA	Kopri	2021호(겨울철)	송진형	2015. 04	148-CTD2-A7		KEN0293			

[극지 미생물 유래 추출물 DB 예시]

나. MS 기반 대사체 라이브러리 및 DB 확보

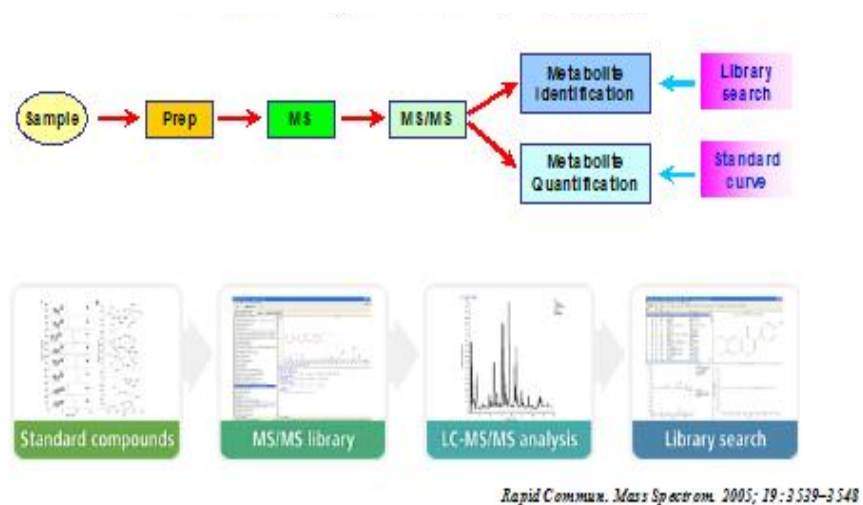
(1) 연구목표

- 극지고유 생물자원 유래 대사체를 효율적으로 확보하고 이용하기 위해서는, 대사체를 생산하는 생물의 분포 지역, 특성, 대사물질의 구조와 활성과의 관계 정보를 포함하는 포괄적 LC-MS/MS 라이브러리 구축과 운영이 필요하여 MS 기반 대사체 라이브러리 및 DB 확보함

(2) 연구동향

(가) MS 기반 대사체 라이브러리 활용

- ① 극한환경에 적응하여 생명현상을 유지하는 극지생물체의 생명기능은 원천적인 생물·유전자원으로 바이오산업의 유용한 소재이며, 고도의 경제적 가치창출을 위한 신규 바이오소재의 개발을 가능하게 함
- ② 유전자 칩, 이차원적 전기이동과 질량분석을 통한 단백질 변환에 대한 연구, 전사 프로파일링(transcriptional profiling), 단백질체(proteomics), 메타볼로믹스(metabolomics)와 같은 새로운 시험기법이 적용되면서 지구 온난화가 극지 생물종과 군집구조에 미치는 효과의 이해, 자외선이 생태계에 미치는 효과, 극단적 극지 환경조건에 적응하는 진화의 메카니즘 파악 등의 연구가 활성화될 것임
- ③ 신약, 새로운 기능성 천연물, 화장품/식품 첨가제 등에 대한 산업체의 개발 요구가 증가하고 있음. 극지해양 생물은 혹독한 환경에 적응하여 진화한 특이적인 대사기작을 획득하였기 때문에, 새로운 특성을 나타내는 유용 대사산물체(metabolite)의 보고임 (Kim *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2011)

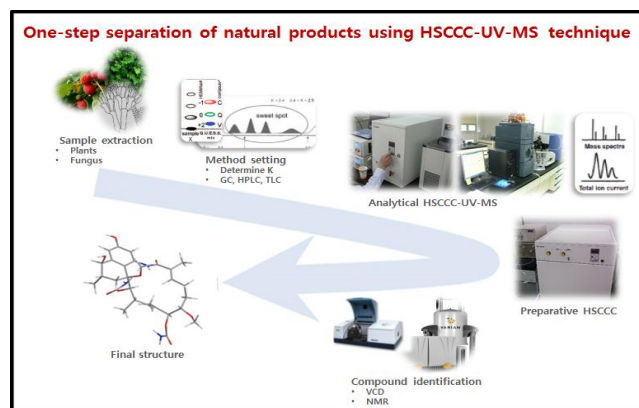


[MS 라이브러리 확보]

- ④ 극지 생물자원 유래 대사체를 효율적으로 확보하고 이용하기 위해서는, 대사체를 생산하는 생물의 분포 지역, 특성, 대사물질의 구조와 활성과의 관계 정보를 포함하는 포괄적 LC-MS/MS 라이브러리 구축과 운영이 필요함
- ⑤ 극지해 해양 생물 유래 대사체에서 LC-MS 라이브러리 제작은 국제적인 경쟁에서 우리나라에 독점적 권리를 선점할 기회를 제공할 것임
- ⑥ LC-MS/MS 라이브러리 정보를 활용함으로써 효과적으로 의학, 식품, 공업 소재 등에 이용 가능한 유용 대사체를 획득할 수 있을 것으로 기대
- ⑦ 선진국에서도 극지해 해양생물의 대사체에 대한 LC-MS/MS 라이브러리 구축과 활용은 도입단계에 있는 연구분야로 국가주도 연구사업을 통한 연구기반 구축 및 활용에 의해 국제 경쟁력 상위권 확보가 가능
- ⑧ 다양한 유전적, 환경적 조건에서 세포나 조직 내에 존재하는 저분자 혹은 고분자량 대사물질(metabolome)의 구성과 농도를 GC-MS (Gas Chromatography Mass Spectrometry), LC-MS (Liquid Chromatography Mass Spectrometry)와 같은 Mass spectrometry나 NMR (Nuclear Magnetic Resonance)로 분석하여 생명현상을 총체적으로 연구

(나) 신규 시스템 활용

- ① HSCCC-UV-MS : 기존의 전통 분리기법의 문제점인 분리 과정상의 시료 손실 (효율 감소) 및 많은 시간의 소요로 인한 비용 상승은 천연물 신약 연구 및 개발 과정에서 큰 걸림돌로 작용함. HSCCC-UV-MS 기술을 적용해 신속하고 정밀하게 높은 회수율로 one-step separation이 가능하여 활성물질 대량분리 및 순도 높은 물질 확보가 가능하므로 천연물의 효율적인 분리정제를 통한 활성물질의 대량 확보가 가능.



[HSCCC-UV-MS 기법을 이용한 천연물 one-step 분리정제 과정]

② Vibrational circular dichroism : VCD를 이용한 절대입체구조의 결정은 기존 방법의 문제점인 구조적 제한성, 물리적 상태 등에 제한을 받기 않고 절대입체 구조를 결정. VCD방법은 최근 몇 년 전에 도입되어 정립단계에 있는 기술로 전 세계적으로 관련논문이 극소수이며 국내 천연물, 유기화학 및 약학 관련 연구자 및 논문이 전무하여 VCD 기술 도입 및 연구가 시급한 상황임

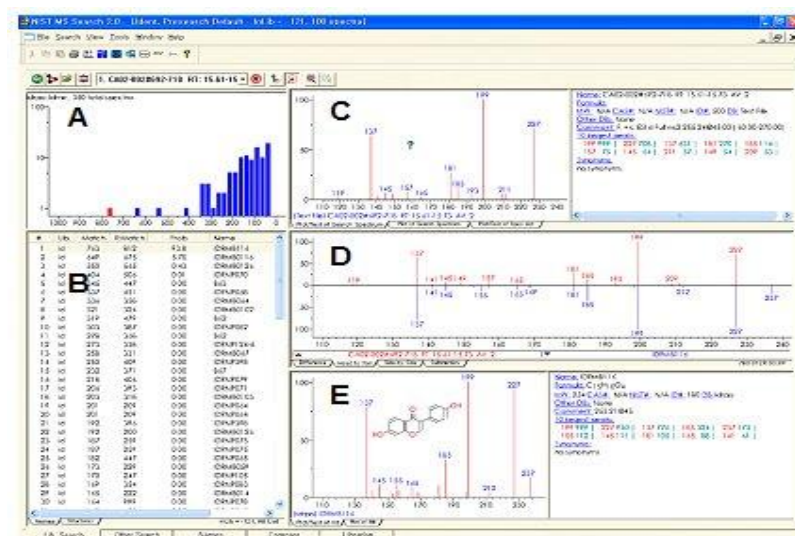
③ 따라서 본 연구에서는 대사체학을 활용하여 극지 미생물로부터 다양한 활성을 가지는 신규활성물질의 고속 탐색을 실시하고, 기존의 활성 추적법에 최신 기술인 HSCCC를 접목하여 활성물질의 고속 및 대량 확보에까지 이르는 연구 계획을 제안함

(다) 대사체 연구 전망

① 대사체학 연구는 metabolic profiling 분석과 라이브러리 구축으로부터 발전하기 시작하였고, 이러한 기술을 식물계에 도입시킨 것은 독일에 있는 Max Planck Institute에 있는 연구자들이었으며, 그 후에 이 분야를 사용하는 그룹들이 급격히 증가

② 미생물의 경우 진화적 계통적 재분류에 적용되기 시작하였으며, 기존의 미생물로부터 유용한 미생물 대사체 자원을 효율적 생산에 이용됨

③ 대사체학 분야에서는 현재까지 인프라를 구축하기 위한 연구가 진행되고 있는데, 선진국에서는 수년전부터 LC-MS 이외에도 첨단 분석 장비를 추가로 이용하여 대사체를 자동 고속화된 방법으로 분석함으로써 유용 생체지표나 대사체를 발굴하려는 연구를 진행



[천연화합물의 LC-MS database]

[국내 · 외 연구동향]

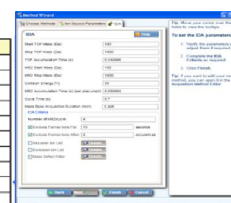
관련기관	핵심 연구 내용
일본, 이화학연구소	- 식물과학연구센터의 메타볼롬 해석연구팀은 모델 식물인 애기장대 (<i>Arabidopsis thaliana</i>)의 2차 대사산물에 대한 LC-MS 라이브러리를 세계 최초로 구축 (2008년 11월)
일본, 게이오대학	- MS/MS 스펙트럼 정보를 포함하는 MassBank라는 DB를 운용
미국, UC Davis	- 생체물질의 추출물로부터 NMR spectroscopy와 mass spectrometry를 이용하여 metabolite profiling 수행
미국, Sumner Group 사	- HPLC/MS를 이용하여 flavonoids, isoflavonoids, phenylpropanoids 및 triterpene saponins 계열 물질의 라이브러리 구축과 분석
독일, Combinature Biopharm 사	- HPLC-MS-MS-NMR의 강력한 분석기술과 robotics 기술을 바탕으로 HTS combinatorial biosynthesis와 tool box 개념의 biocatalysis를 이용하여 metabolite diversity 구축
독일, Max Planck Institute	- 콩, 감자 등의 식물을 이용하여 동시다발적이며 빠른 대사산물 분석 방법으로 방향족 아미노산 생합성 경로의 대사흐름 연구
중앙대학교	- 식물소재에서 생산되는 대사체 특성 연구와 profiling 분석
고려대학교	- 식품소재의 생물공학 및 대사체학을 연구
이화여자대학교	- 전통 발효식품의 대사체 profiling 및 기능성 대사체 비교분석
건국대학교	- Flavonoid 계열 화합물의 LC-MS/MS 라이브러리 구축 - 저분자화합물 대사체 DB를 활용한 대사체 칩 적용 연구 - 대사체-단백질 결합 분석을 통한 새로운 향장소재 발굴 - 미생물소재로부터 기능성 대사체를 비교분석
고려대학교	- 미생물 유래 기능성 천연물 대사체 비교분석
한국기초과학 지원연구원	- Online LC-MS-NMR 장비를 이용한 유용 생물소재의 LC-MS/MS 라이브러리 구축, 구조분석 및 대사체 비교분석
한국생명공학연구원	- 식물체 유래 flavonoid 계열의 합성/천연생리활성 물질의 LC-MS/MS 라이브러리 구축 - 미생물 <i>Mixobacteria</i> 균주들의 2차 대사산물 생산 유도, 대사체 분리 방법 및 분석법 개발 연구 - 미생물 소재은행 연구팀에서 자체 구축한 DB 운용

(2) 연구내용

(가) MS 기반 대사체 라이브러리 분석

- ① 확보한 극저적용 고유생물 유래대사체 분석 및 라이브러리 제작을 위한 ESI Q-TOF MS 분석 진행함. Q-TOF MS 분석조건 : MS method Experiment 1. (Q-TOF) / MS method Experiment 2. (Product ion)

Method	Parameter	Method	Parameter
Scan type	TOF-MS	Scan type	Product ion
Accumulation time	0.25 sec	Accumulation time	0.099988 sec
IDA experiment	on	IDA experiment	on
TOF masses	100 ~ 1000	Mass range	100 ~ 1000
Duration	10min	Duration	10min
cycles	85	Declustering potential	80
Source gas (1) & (2)	(1) : 50 / (2): 50	Collision Energy (CE)	30
Curtain gas	25	Collision Energy Spread (CES)	15
Source temp.	500°C	Ion Release Delay (IRD)	30
Ion Spray Voltage Floating (ISVF)	5500	Ion Release Width (IRW)	15
Collision Energy (CE)	10		
Declustering potential	80		



[Method wizard 예시]

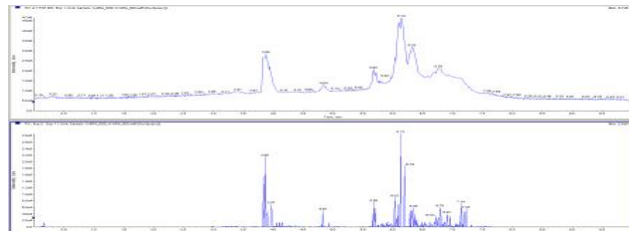
② ESI Q-TOF MS 분석 및 Library 제작 work flow

- Acquiring : 결정된 분석 조건을 적용하여 일정한 농도의 시료를 분석 진행하는 단계. Sample의 이름과 injection 위치, Calibration 순서, Method 지정, 데이터 저장 위치 등을 확인 후 Batch를 진행함

[illegible]

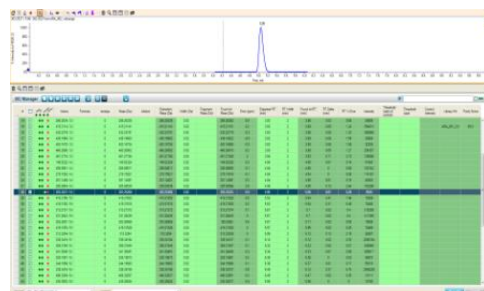
[Acquiring 진행화면 예시]

- Data analysis : 분석과정을 통해 수집된 데이터를 분석하여 유용한 자료를 얻고 불필요한 자료는 제거하는 작업을 수행한다. TIC (Total ion chromatography) 데이터에서 XIC (extract ion chromatography) 자료를 추출해 얻고 의미 있는 peak에 대한 분류작업을 진행하여 excel data형식으로 1차 분석자료를 얻어냄



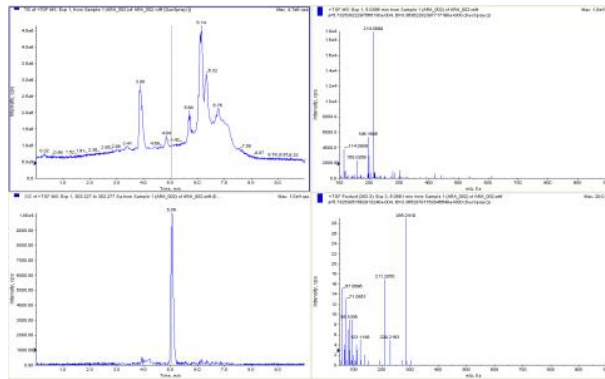
[수집된 TIC & XIC data 예시]

- 분석이 완료되면 각 sample별 TIC와 XIC data를 얻게 된다. 얻어진 데이터를 XIC manager tool을 이용하여 Table 형식으로 변환함



[TIC data로부터 분석되어진 XIC data list 예시]

- ③ Library 제작 : 분석된 의미 있는 XIC의 TOF 데이터와 MS/MS 데이터를 자체 제작하는 Library에 입력하는 작업을 수행함



[Library 에 입력될 4가지 Data (TIC, XIC, TOF MS, MS/MS) 예시]

- ⑤ 입력될 4가지 데이터 중에서 MS/MS 데이터는 연동이 가능함. 입력 후, 연동이 되면 이후 분석될 데이터중 비슷한 결과가 나올 경우 자동으로 검색이 되며, purity score 값으로 연관성을 보여줌

The screenshot shows the 'Add a Record' dialog box with the 'General Information' tab selected. It contains fields for Compound Name, Synonyms, Formula, CAS Number, User Value, and Comment 1. There are also dropdown menus for Compound Class and Molecular Weight. A table on the right lists mass-to-charge ratios (m/z) and their corresponding intensities. Below the table, there are fields for Current Spec, Database, and Mass Spec Data. The bottom section contains fields for Instrument Model, Ion Source, ScanType, and various parameters related to the mass spectrometer.

[Library 에 입력되어진 Data 예시]

- ⑥ Library 연동 및 활용 : Library에 입력되어진 정보는 이후 시료 분석에 적용되어 시료간의 유사성과 추출물의 구조분석에 유용한 정보가 됨

Found at Mass (Da)	Error (ppm)	Expected RT (min)	RT 10kV (min)	Found at RT (min)	RT Data (min)	RT % Error	Intensity	Threshold (ppm)	Threshold (ppm)	Control Intensity	Library MS	Purity Score
189.16682	0.9	4.86	2	4.86	0.01	0.4	112106				APR_2012_05	100
457.18114	0.9	4.86	2	4.85	0.01	0.33	11209					
169.02323	1.2	4.97	2	4.95	0.12	2.46	49817					
179.16682	1.1	5.02	2	4.99	0.16	2.89	119207				APR_2012_05	100
289.04789	0.6	5.03	2	5.04	0.01	0.27	119169					
331.26214	0.7	5.03	2	5.05	0.02	0.35	16338				APR_2012_05	77.6
321.04689	0.3	5.1	2	5.1	0	0	82726					
239.23698	0.8	5.1	2	5.1	0	0	30775					
173.27262	0.4	5.1	2	5.1	0.01	0.14	477268					
332.28127	1.3	5.16	2	5.1	0.06	1.03	119196					
338.34195	0.7	5.11	2	5.1	0.01	0.89	169663				APR_2012_05	90.4
282.16094	0.6	5.27	2	5.23	0.04	0.87	29663					
458.38026	0.4	5.27	2	5.23	0.04	0.87	17146					
344.19039	1.8	5.29	2	5.28	0.09	1.45	17177					
492.38034	0.3	5.29	2	5.23	0.06	0.6	11191					
347.38039	0.1	5.31	2	5.23	0.02	0.38	169443				APR_2012_05	98
389.37094	0.4	5.31	2	5.23	0.07	0.23	170294				APR_2012_05	93.1
242.16689	0.9	5.36	2	5.27	0.07	0.16	82761					
336.16039	0.3	5.42	2	5.4	0.02	0.37	169227					
284.29421	0.7	5.67	2	5.66	0.01	0.19	12194					
351.04682	0.1	5.69	2	5.69	0.01	0.12	30751					
479.46276	0.7	5.74	2	5.74	0.4	6	82440					
169.023	0.5	5.76	2	5.78	0.02	0.3	8961					
261.14801	0.7	5.76	2	5.78	0	0.03	8919					
279.16039	0.2	5.78	2	5.79	0	0.02	15125				APR_2012_05	10.4
391.26401	0.4	5.78	2	5.78	0	0.03	15125					
473.38087	0.2	5.78	2	5.78	0	0.05	27702					
340.38078	0.1	5.34	2	5.31	0	0.06	1973					

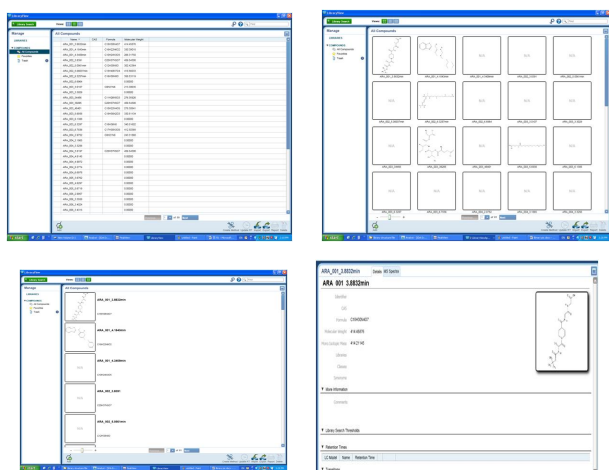
[구축된 Library에 연동된 결과 예시]

	A	B	C	D	E	F
1	CompoundId	CompoundName	ClassName	CompoundFormula	CompoundCAS	CompoundMolecularWeight
2	c9157c50-183b-4299-bae8-414eeef51b8	ARA_001_3.8832min		C18H30N4O7		414.45876
3	d38eee77-3813-42d1-bdb3-ecb24ae5ce2	ARA_001_4.1843min		C16H22N6O2		330.39018
4	17818255-1136-4c80-8cc6-08c6afe93d4	ARA_001_4.3409min		C10H24N3O5		266.3174824807
5	ba487044-73a8-4023-b7b8-60f8fb085b02	ARA_002_3.8391		C20H37N5O7		459.543076666677
6	6677182c-4071-4320-91f0-d651fb518db	ARA_002_5.0561min		C12H30N8O		302.423641983985
7	78b30369-b3d0-4eee-8b06-7778b52289d5	ARA_002_5.08037min		C18H40N7O4		418.560331490369
8	11aaef01-ea48-4428-9179-0ccbc02c792a	ARA_002_6.3257min		C18H38N8O		358.53119
9	ceb2009e-002b-401c-0812-19179677a4a2	ARA_002_6.6964				0
10	50ea42c0-49a9-4d07-bd66-36e9f764968	ARA_003_3.0307		C9H21N6		213.306349374564
11	9a9f0a5-a402-4dc0-b0a2-b43079795a1	ARA_003_3.3029				0
12	63dbfd4d-a171-4b33-9b34-5e16252e108	ARA_003_34456		C11H26N5O3		276.359262929658
13	e679e9a8-642d-423a-a200-ff6351385e4	ARA_003_39205		C20H37N5O7		459.54308
14	6e79d61d-6297-4d1e-8a9c-63de9a5c200c	ARA_003_48401		C10H22N4O5		278.306409950109
15	43bd7d9e-3e2c-46cc-9061-70a98f3b00fb	ARA_003_5.6938		C18H38N2O3		330.51134
16	0ea26d3e-639a-4583-8f30-f8d44a950f20	ARA_003_6.1388				0
17	dc20b344-9bba-486e-a9e6-149ac5644e	ARA_003_6.3297		C16H36N8		340.516018787065
18	e46e77c9-9ed6-4f46-a54d-aa9fb1f8487f	ARA_003_6.7836		C17H38N3O8		412.503690365771
19	8360c1a8-5744-49c6-98db-3e72b3091c2c	ARA_004_2.9752		C8H21N9		243.315601583502
20	28a1e4c5-0de3-4cda-97ee-8371fc1708dd	ARA_004_3.1865				0
21	2b3a6d6d-e556-49fb-b0af-5f53c49b77c	ARA_004_3.3256				0
22	4e1c33a9-cf02-47d5-aabd-df14107a9649	ARA_004_3.8197		C20H37N5O7		459.54308
23	5063fed5-125a-4276-a015-47649957b628	ARA_004_4.8145				0
24	7259f23f-df67-48a2-7a19-039595565d7	ARA_004_4.8972				0
25	54e153b0-6601-4323-ac12-8a39b779e4cd	ARA_004_6.2774				0
26	03924389-7249-47de-bbee-78489a37a1d0	ARA_004_6.6878				0
27	3df7699e-41c3-4b6b-a922-5bfe723359bd	ARA_005_3.6762				0

[Library DB 입력 예시]

② Library 구축 프로그램 활용

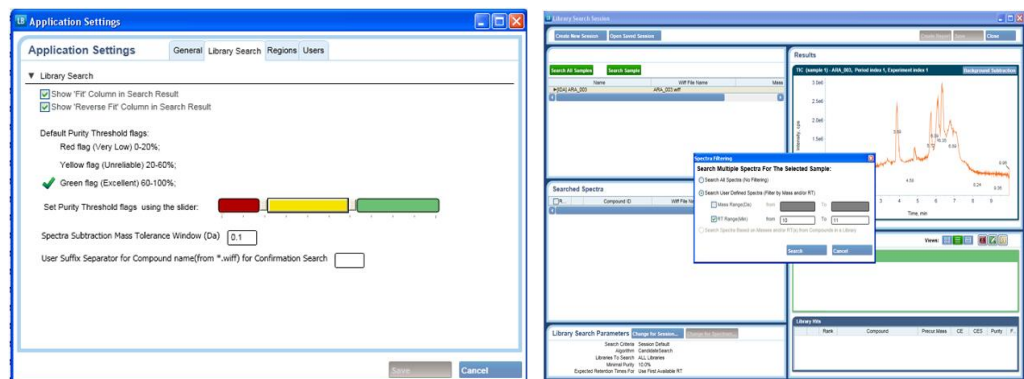
- LibraryViewTM 프로그램을 활용하여 분석되고 입력된 라이브러리 정보를 연동함. 입력된 라이브러리 정보는 검색, 구조입력, 업데이트, 정보공유 등의 기능을 가지고 있으며 그중 검색기능에 큰 장점이 있음
- LibraryViewTM 프로그램의 구성 : 프로그램을 시작하면 입력된 라이브러리 정보창과 검색기능창이 나타남. 입력된 정보를 보여주는 화면은 총 3가지 형태로 볼수 있음. 라이브러리 정보의 나열식과 입력된 정보의 구조식을 바둑판 형식으로 보여주는 방식, 구조식의 색인형태로 선택 가능함. 검색 기능창은 위에 위치하며 Library search 와 입력된 정보의 검색창으로 구성되어 있음
- 입력된 상세 정보의 확인 : 원하는 정보를 더블클릭하면 상세 정보 페이지로 넘어가며 상세정보로는 Identifier, CAS, Fomular, Molecular weight, Mono isotopic mass, classes, synonyms 등의 정보를 입력하거나 볼 수 있음



[연동된 라이브러리 정보 화면]

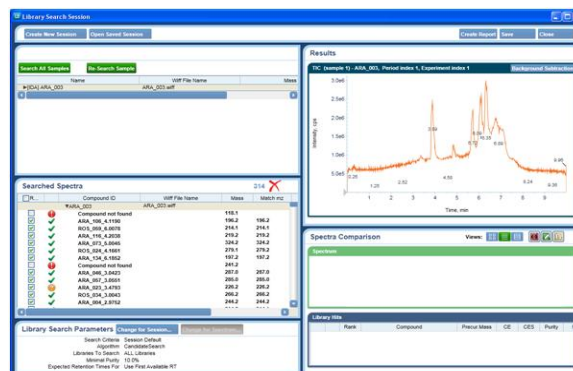
③ LibraryView™ 프로그램의 검색기능

- 구축된 라이브러리 정보를 활용하여 새로 ESI Q-TOF 장비로 분석되는 분석결과를 이미 입력된 라이브러리 정보로 분석하여 유사한 물질의 정보와 유사도 등의 정보를 얻을 수 있음. 검색조건을 설정하여 검색범위 및 필터링이 가능함
- 검색률 설정값 : **Filtering** : 분자량의 범위, 분석된 시간을 설정값으로 주면 검색 범위가 1차적으로 좁혀지게 되어 검색시간에 유리함.
- 분자량의 소수점 단위 : 0.1에서 0.001까지 조절 가능함. 0.1로 설정하면 유사도가 높아지며 100% 일치하는 물질 찾기 쉬워지나 유사도로 구분하기 어려움. 0.001로 낮추면 유사도가 낮아지지만 구분이 쉬워지는 경향이 있음
- **Threshold flags** : 유사도의 범위를 지정해준다. 0~20% 까지는 붉은색, 20~50%는 노란색, 60~100% 까지는 녹색으로 표시하여 검색 결과를 쉽게 구분할 수 있게 함



[검색률의 설정화면]

- ④ **LibraryView™** 프로그램의 검색결과 화면 : 입력된 라이브러리 정보와 새로운 분석결과 데이터를 연동하면 유사한 물질을 가지는 시료명과 유사한 물질의 분자량, 유사도, 리텐션 타임, 유사물의 스펙트럼, 등의 정보를 얻을 수 있음



[라이브러리 검색 결과 화면 예시]

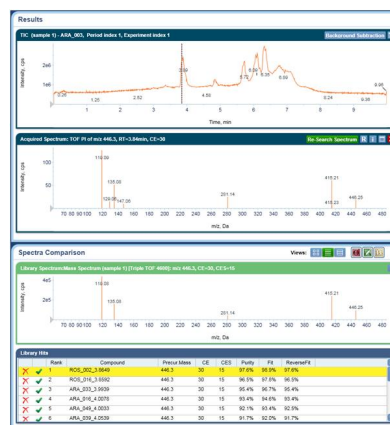
⑤ 검색결과와 분석

- 검색되어진 결과의 분석을 통해 원하는 물질의 유사도와 어느 시료에서 발견되어졌는지, 발견된 물질의 스펙트럼과 크로마토그램, Retention time (RT) 등의 정보를 확인함
- 분석되어진 결과는 1차적으로 녹색 노란색 빨란색의 색으로 표현하여 유사한 정도를 표현하며 유사한 물질이 발견된 라이브러리 상의 시료 ID와 분자량, 유사도, RT등의 정보를 얻어냄

Compound ID	Wiff File Name	Mass	Match m/z	Purity	RT	Exp...	CE
ARA_134_6.1852		197.2	197.2	99.6%	6.17	30	
Compound not found		241.2	287.0	0.0%	2.55	30	
ARA_045_3.0423		287.0	287.0	76.0%	2.91	30	
ARA_057_3.0551		285.0	285.0	73.2%	2.94	30	
ARA_023_3.4793		226.2	226.2	59.8%	2.96	30	
ROS_034_3.0043		266.2	266.2	94.6%	2.97	30	
ARA_004_2.5752		244.2	244.2	96.1%	2.99	30	
ROS_059_6.0078		214.2	214.1	99.8%	3.01	30	
ARA_040_5.7998		257.2	257.2	10.7%	3.02	30	
ROS_034_3.0043		266.2	266.2	94.5%	3.02	30	
ARA_040_5.7998		257.2	257.2	18.6%	3.06	30	
ROS_059_6.0078		214.2	214.1	99.7%	3.09	30	
ROS_002_3.4544		177.2	177.1	38.2%	3.16	30	
ARA_004_3.1805		228.2	228.2	100.0%	3.18	30	
ARA_003_3.3029		228.2	228.2	99.5%	3.21	30	
ROS_012_3.4045		158.2	158.2	96.4%	3.25	30	
ARA_003_3.3029		250.2	250.2	99.8%	3.27	30	
ROS_024_3.2128		158.2	158.2	97.4%	3.30	30	
ROS_024_3.2128		228.2	228.2	93.9%	3.32	30	
ROS_024_3.3466		250.2	250.2	99.6%	3.33	30	
ARA_004_3.3256		225.2	225.2	99.5%	3.35	30	

[라이브러리 검색 결과 화면 예시]

- 위 예시에서 나온 결과들 중에 특정 분자량이나 RT를 가지는 결과를 클릭하면 상세 정보를 볼 수 있음. 이 상세정보에는 TIC 상의 RT 값 미지 시료의 스펙트럼, 라이브러리 정보의 스펙트럼 그리고 유사한 값을 가지는 다른 시료의 정보(Library hits)가 포함됨
- 예시 : 아래 라이브러리 검색 결과 화면 예시 3의 결과에서 TIC 데이터의 3분대 peak (ARA_003, $m/z=446.3$, RT = 3.84, CE=30)에 대한 검색 결과를 보면 ARA_003(미지시료의 예)의 acquired spectrum이 나오며 spectra comparison창에서는 라이브러리에 입력되어있는 데이터를 보여줌. Library hits창에서는 이와 유사한 정보를 가지는 라이브러리 데이터를 보여주며 분자량 및 유사도등의 정보가 나옴



[라이브러리 검색 결과 화면 예시]

- 라이브러리에 더 많은 시료의 분석정보를 입력하고 확보하게 되면, 뛰어난 효과를 가지는 천연물이 발견 될 경우 천연물 DB와 라이브러리를 이용하여 이 천연물을 포함하고 있는 추출물 시료들에 대한 정보를 얻거나 그 시료와 비슷한 유도체들의 존재 여부 등의 유용한 정보를 얻을 수 있음. 또한 시료들의 물질 스펙트럼의 패턴을 분석하면 시료와 종의 다양성에 대한 연구도 가능함

다. 신규 대사체 탐색 및 활성 규명

(1) 연구목적

- 확보된 극지 고유생물 유래 대사체를 대상으로 의약활성, 산업소재용 바이오소재 등을 탐색하고 후보물질의 구조 및 이화학적 특성을 규명하여 원천소재에 대한 특허권을 확보함

(2) 연구내용

(가) 활성물질 고속 분석(high-throughput analysis) 확보

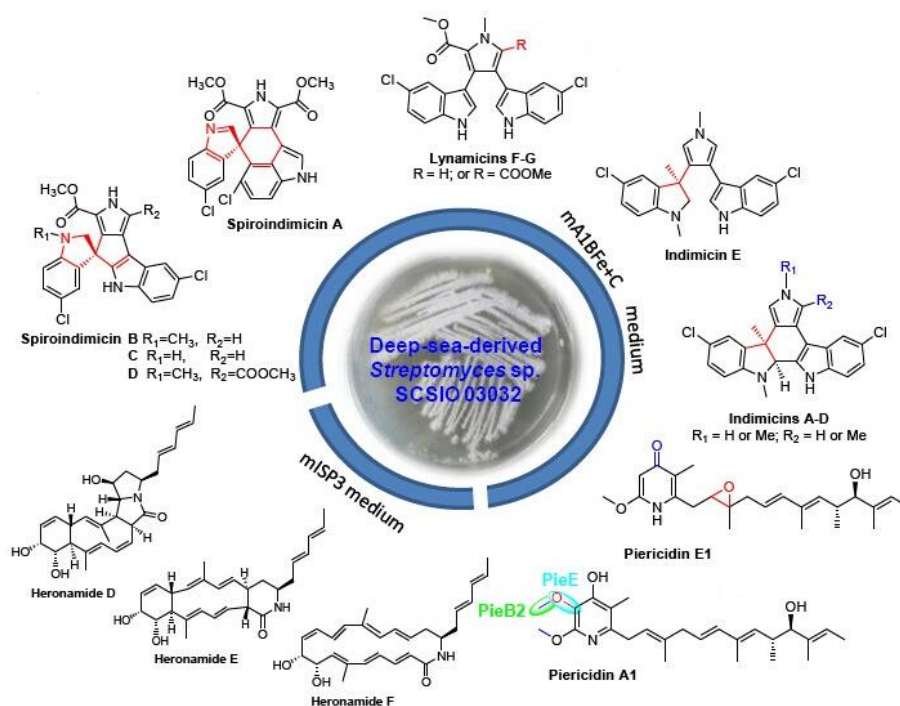
- ① 극지에서 채집된 미생물에 대해 다양한 배양조건에서 배양된 미생물 추출물에 대한 in vitro 생리 활성 검색.
- ② 효능이 확인된 추출물 내에서 활성물질을 신속하게 확인하기 위한 non-targeted metabolomic analysis(de-replication) 및 targeted metabolomic analysis 실시
 - 기존에 보고된 활성물질은 de-replication을 수행함으로써 완전한 물질분리 정제 전에 UV spectrum, mass spectrum, 활성 data 및 문헌조사 등을 통하여 미리 활성물질을 예측할 수 있음
 - 신규 활성 물질이 분리될 가능성이 많은 활성 추출물을 선정하여 targeted metabolomic analysis 및 activity-guided isolation에 의한 활성물질의 분리 정제를 수행할 수 있음
 - Targeted metabolomic analysis는 특정 target metabolite를 지정하여 시료 내에 함유된 해당 대사체의 탐색이 가능하기 때문에 신속하고 효율적으로 특정 대사체에 대한 확인을 통해 신규 생리활성 물질 분석 및 분리, 타겟 물질의 대량생산에 이용할 수 있음



[극지 미생물 유래 항염증 신약 개발을 위한 연구개요]

(나) 대사체 database 확보

- 극지 생물 시료로부터 다양한 대사체를 탐색하여 대사체 database를 구축함. 구축한 대사체 프로파일은 유전자 및 단백질의 발현과 연관된 데이터와 조합하여 생체 내에서 일어나는 다양한 생리적 현상에 관한 유용한 정보를 제공함. 특히, IT기술의 발전으로 대사체 탐색 및 물질 특성 규명은 다양한 생명공학 분야에서 활용될 것으로 예상되며, NMR, MS를 이용하여 극지 유래 유용 물질 특성을 규명할 수 있음

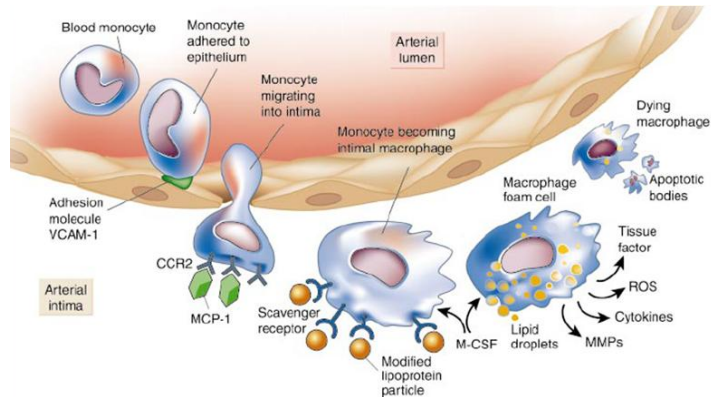


[*Streptomyces sp. SCSIO 03032*에 의하여 생산되는 신규 화합물
(http://english.scsio.cas.cn/rh/rp/201408/t20140818_125920.html)]

(다) 의약 소재용 대사체 정밀활성 규명

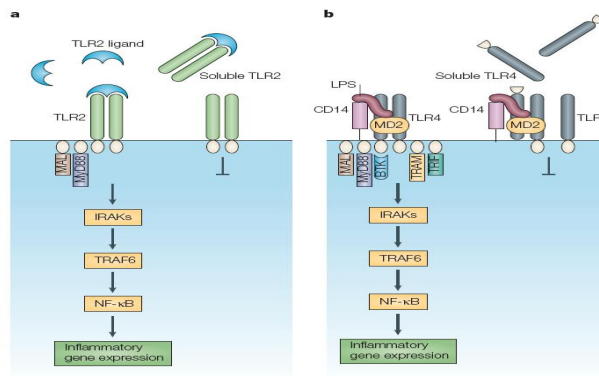
- 국제보건기구에 따르면 천연물의약품 시장은 약 540억 달러의 가치가 있으며, 연간 약 10%내외의 성장세를 유지하고 있으며, 극지 고유생물로부터 유용한 의약소재 개발의 연구사례는 거의 보고되지 않았음. 이는 극지 접근성의 어려움과 일부 주요연구들이 해양생태에 집중되어 왔기 때문이며, 국가 생명공학의 새로운 패러다임으로 극한환경에 적응한 극지 고유생물 신규 종 확보와 이들이 생산하는 천연물의 연구가 중요함
- ① TRL4 저해 항산화제 탐색 : 대식세포주인 Raw264.7를 이용하여 LPS를 대조군으로 nitrite의 생성량을 측정하고, NO와 iNOS의 생성이 억제되는 것을 확인된 물질을 대상으로 이들의 생성과 관련이 있는 인자로 알려진 JNK, p38, ERK의 인산화를 western analysis으로 분석, 혈관내피세포, 상피세포 혹은 맥관평활근 세포에서 발현되는 세포부착분자와 이에 반응하는 면역세포의 부착분자사이의 발현조절과 결합/친화력의 변화조사를 위하여 ICAM-1, VCAM-1,

E-selectin의 발현량을 측정, VCAM-1 발현 억제 확인, MAP kinase 신호전달 경로 억제 확인, NF- κ B activity 확인 등을 통하여 항동맥경화 관련 물질탐색



[맥관평활근 세포의 염증반응에 관련한 분자모델]

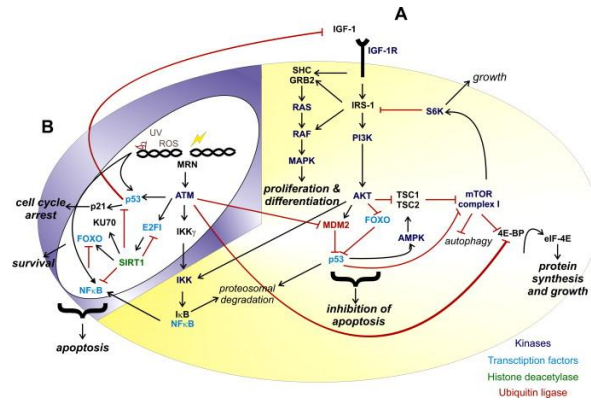
- ② TLR2 저해제 탐색 : 척수신경교세포의 활성화 저해물질을 탐색하기 위해서 일차 스크리닝을 통해 확인된 추출물을 척수신경교세포에 전 처리하고 NNCE를 처리 한 후 RNA를 추출, cDNA를 합성하여 척수신경교세포의 활성화에 의해 발현이 증가하는 염증성 사이토카인인 TLR2 저해 기원의 TNF- α , IL-1 β , IL-6, iNOS 유전자를 대상으로 발현양상을 분석하고, 이 결과를 토대로 유용물질 탐색하여 만성통증 관련 물질을 탐색함



[TLR receptor에 의한 조절]

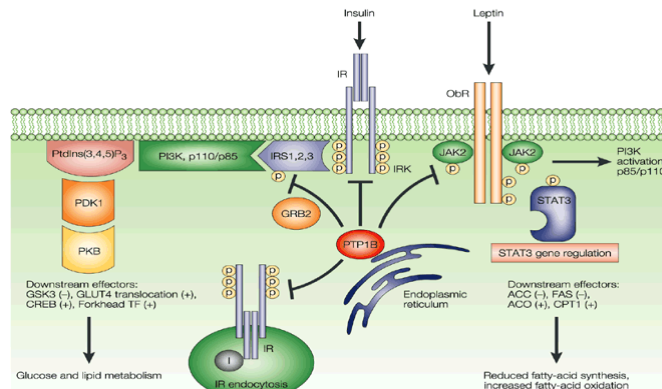
- ③ SATI 활성화제 탐색 : Sirtuin은 NAD-dependent deacetylase이며 세포사멸이나 근육분화에 있어 핵심이 되는 단백질들을 탈아세틸화시킴으로써 기능을 조절하는 역할을 담당. 세포사멸에 있어 중요한 기능을 하는 p53/TP53의 Lys-382의 탈아세틸화에 관여하여 proapoptotic program을 촉진하여 세포 노화를 조절, 골격근 분화 조절 등의 기능을 갖고 있을 뿐만 아니라, 노화조절 및 세포사멸과 관련되어 있는 다른 유전자들의 기능을 조절하는 장수유전자로 알려져 있음. 따라서 노화조절 물질의 중요한 목적 유전자로 활용될 수 있으므로, 극한지 생물체로부터 신규 Sirtuin-1 유전자의 활성을 유도하는 물질을 대

상으로 후성유전적 발현조절 물질을 발굴하여 유전적 질병의 치료를 위한 기초 신물질을 탐색



[SATI 유전자에 작용기작]

- ④ PTP1B저해제 탐색 : Insulin receptor 및 insulin receptor substrate-1 의 탈인산화를 촉진하여 인슐린 신호전달을 차단. PTP-1B knock out mouse 연구결과로, 혈중 글루코즈 농도가 정상 쥐의 반 정도로 낮고 인슐린에 대한 감수성이 높아졌으며 간과 근육에서 인슐린 수용체의 인산화는 정상 쥐의 2 배 이상인 것으로 보고. 이는 PTP1B가 제2형 당뇨병 치료제 개발을 위한 좋은 타겟임을 입증하는 것임. 제2형 당뇨병은 인슐린 감수성의 저하로 인한 글루코즈의 항상성과 지방, 단백질 대사의 불균형으로 일어나는 질병으로, 이러한 인슐린의 신호전달은 인슐린 수용체와 인슐린의 결합, 인산화의 경로를 거쳐 이루어지는데, 이 때 인슐린 수용체와의 결합이 억제되거나 탈인산화가 유도되면 인슐린의 작용이 억제 된다. 이러한 탈 인산화에 중요한 효소가 PTP1B이며, 그 기능은 인슐린 수용체의 탈인산화를 촉진하여 인슐린의 신호전달을 약화시키는 것임. 따라서 PTP1B저해제를 이용한 이형당뇨, 항암, 항혈우병 등 물질 개발을 진행



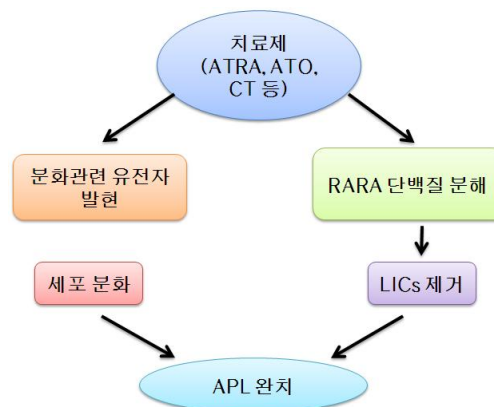
Nature Reviews | Drug Discovery

[PTP-1B에 의한 렙틴, 인슐린 대사 신호 변화]

- ⑤ 다형성아교모세포종 (GBM, glioblastoma multiforme) : GBM은 중추신경계의

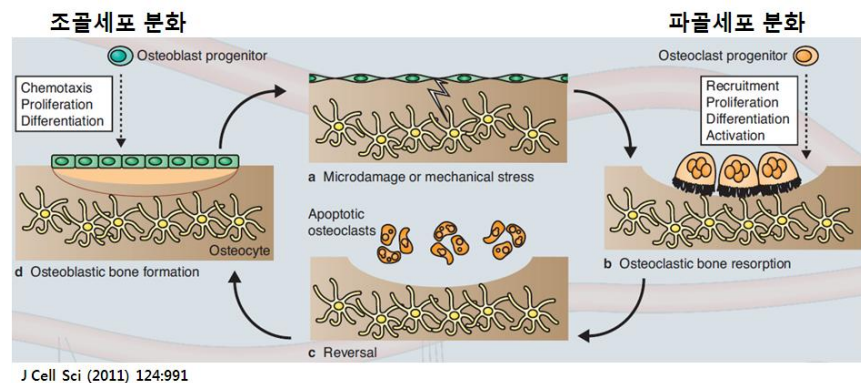
아교세포(glial cell)와 그 전구세포에서 기원하는 악성 암종으로 뇌의 피질층두엽 내 대뇌반구의 피질하 백질(white matter)에 가장 흔히 발생함. 외과적 수술로 병변 제거 후 방사선요법과 화학요법을 병행하는 표준 치료법이 시행되고 있으나 평균 생존율이 14.6개월에 불과한 매우 치명적인 암종임. 표준 치료법에 사용하는 약물인 temozolomide (TMZ)는 alkylating agent의 일종으로 DNA 손상을 유발하여 암세포를 제거함. DNA 회복 유전자인 O6-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT)나 약물의 세포 내 bioavailability를 조절하는 transporter(예, P-glycoprotein)의 발현이 높은 경우 약물에 대한 저항성을 보임. 재발률도 매우 높아 6개월 progression-free survival (PFS) 15-21% 및 평균 생존율 25주로 예후가 극히 불량함. 최근 약물에 대한 저항성이 매우 높고 암줄기세포(cancer stem cell)로 기능하여 재발을 유도하는 side population이 보고되어, 이 세포의 효과적인 제거를 통한 완치의 가능성이 제시 되었으나 구체적인 치료표적을 찾기 위한 상세한 기전연구가 필요한 단계임

- ⑥ 급성전골수성백혈병 (APL, acute promyelocytic leukemia) : APL은 급성골수성백혈병 (acute myelogenous leukemia AML)의 특이한 형태로, 전(前)골수세포 단계에서 미분화 상태로 남은 세포로 인한 악성질환임. 분화요법(differentiation therapy): 임상적으로 미분화 상태의 암세포를 분화시켜 암을 치료하는 분화요법이 사용되며, APL 환자에게 all-trans retinoic acid (ATRA)를 투여하여 암세포를 과립구(granulocyte)로 분화시킴으로써 완전관해(complete remission; CR)를 이룸. 기존 ATRA의 문제점: ATRA 단독처리 시 초기 CR율은 높으나 CR후 5년 내 재발률이 40%에 이르며, 일부는 retinoic acid syndrome 등의 심각한 부작용도 나타남. 따라서 현재 ATRA와 함께 적용할 수 있는 보조치료법으로 화학요법(CT)과 arsenic trioxide (ATO)가 사용되고 있으나 세포독성이 비교적 높아 개선의 여지가 있음



[PTP-1B에 의한 렙틴, 인슐린 대사 신호 변화]

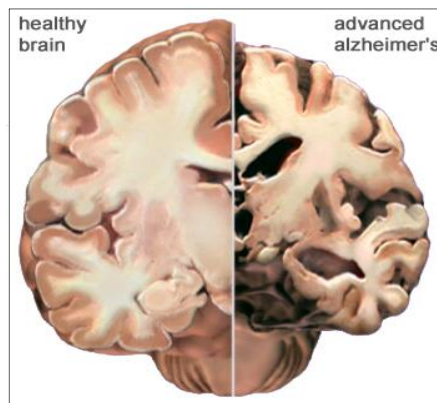
- ⑦ 골대사 (Bone remodeling) : 뼈는 세포외기질 성분으로 구성된 쑥뽕(osteoid), 인, 칼슘 등이 침착된 무기질 성분 및 다양한 세포로 구성되며, 일차적으로 개체의 내골격을 이루는 구조적인 기능이 있으나, 최근 포도당 대사에 관여하는 등 내분비 기관으로서의 기능도 보고 되었음. 뼈의 세포성분 중 대표적이 두 세포는 뼈를 만들어내는 조골세포(osteoblast)와 뼈를 파괴하는 파골세포(osteoclast)이며, 이 두 가지 세포간의 정밀한 조절기전을 통해 뼈의 총량이 조절됨. 조골세포의 분화가 진행됨에 따라 osteoprotegrin (OPG), RANKL 등의 단백질을 분비하여 파골세포의 분화를 조절하는 매우 정교한 기전이 존재하며, 이 두 세포에 의해 뼈의 리모델링(bone remodeling)이 진행됨. 노화, 호르몬 변화, 약물 등에 의해 이러한 골대사가 원활히 일어나지 못하면 골감소증(osteopenia), 골다공증(osteoporosis) 등이 일어날 수 있으며, 효과적인 골질환의 치료제 개발을 위한 기전연구가 활발히 진행되고 있음. 효과적인 골질환 치료제의 개발을 위해 조골세포와 파골세포의 분화 조절기전을 이해하고, 관련 약물의 탐색이 요구



[골 대사 요약]

- ⑧ 알츠하이머 치매(Alzheimer's disease) 연구
- 알츠하이머 치매의 원인물질로 알려진 A β 의 생성을 억제하는 항치매 생리활성 물질을 양극해 해양생물의 추출물로부터 분리해 내고 특성을 규명할 것임. 특히 알츠하이머 치매 환자의 뇌에서 발현이 증가하며 A β 생성을 책임지는 BACE1의 발현을 조절하는 추출물 또는 생리활성 물질의 특성 연구가 주요 연구내용임.
 - 알츠하이머병 환자 뇌에 침착되는 A β 를 치료 표적으로 많은 연구가 진행되고 있지만 효과적인 치료법이 개발되지 않았고, 광범위한 연구들을 통해 매우 다양한 메커니즘과 치료 표적들이 밝혀졌고 이를 통해 여러 가지 치료제가 개발 되었지만 모두 임상시험을 통과하지 못했음
 - 지금까지 밝혀진 알츠하이머 발병 기전을 바탕으로 개발된 치료제들이 충분한 신경보호 효과를 보이지 못하여 공통적으로 염증 반응과 다량의 신경세포사멸이 나타났고, 이러한 결과로 뇌기능에 심각한 문제를 초래하였음

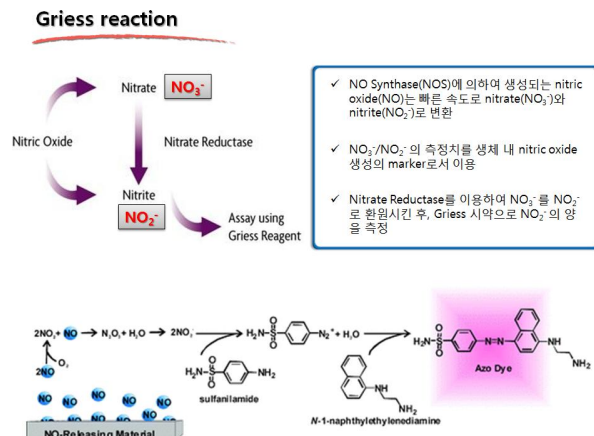
- 본 연구를 통해 양극해 유래 생리활성물질의 검색을 통해 BACE1 발현을 억제하는 생리활성물질을 동정해 내고 발현 조절자의 작용 기전을 규명할 것임. 또한 이를 바탕으로 새로운 Alzheimer disease 치료 타겟을 제시할 것임
- 항 퇴행성 뇌질환 물질 스크리닝 및 발굴(BACE1 promoter 조절 가능한 극지유래 추출물 스크리닝 / BACE1 효소활성을 조절하는 극지생물 유래 천연물질 확인 / Tau 단백질의 응집을 억제하는 극지생물 유래 천연물질 발굴), 항 퇴행성 뇌질환 물질의 작용기작 규명과 mitochondria 운동개선물질 동정 및 퇴행성 뇌질환 동물모델에서 항 신경질환 물질 효능 검증을 실시함



[노인성 치매(Alzheimer's disease; AD)에 의한 대량의 뇌신경조직 퇴화]

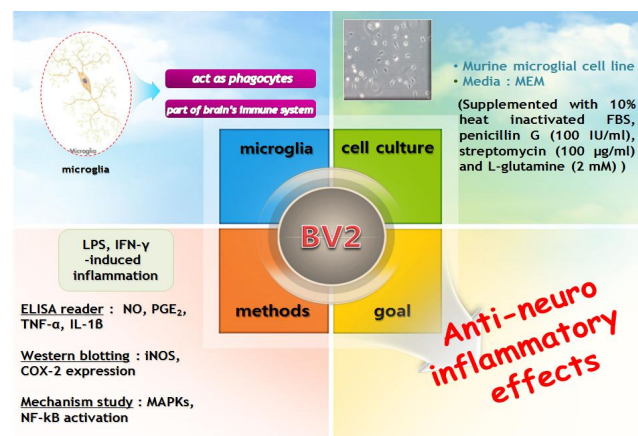
⑨ 항염증 효능 연구

- Nitric oxide(NO)는 nitric oxide synthase(NOS)가 생성하는 부산물로서 특히 cytokine 등의 자극에 의해 유도 발현되는 iNOS는 많은 양의 NO를 오랫동안 (수 시간- 수 일) 생성하게 되는데 이 때 생성되는 NO는 주로 면역반응 조절 및 세포 독성에 관여하는 것으로 알려짐.



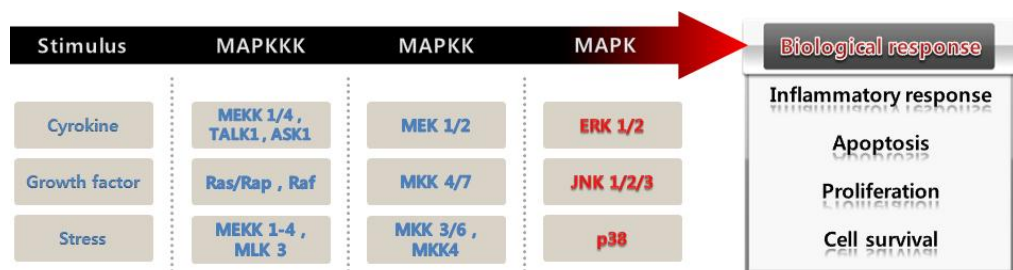
[NO에 의한 염증반응 메커니즘 모식도]

- PGE2는 염증 전과 면역 조절 효과를 가진 것으로 알려진 arachidonic acid 대사산물이며 생리적 그리고 병리적 상태 하에 PGE2의 생산은 pro-inflammatory cytokines과 세균에 의한 생산물에 의해 유도된 cyclooxygenase(COX)-2의 활성화와 밀접히 연관됨.
- LPS/BV2 cell system에서 항신경염증 효과 검정은 면역반응에 의해 활성화되는 미세아교세포 계열의 BV2 세포주는 lipopoly saccharide(LPS) 또는 Interferon gamma(IFN)- γ 와 같은 염증 유발 인자에 대한 뇌질환의 염증 연구 모델을 이용하여 분리과정 중 얻어지는 분획물을 대상으로 활성 추적법을 적용하여 LPS 처리 시 미세아교세포 BV2 cell에서 생성되는 염증인자인 NO 및 PGE2의 생성 억제 효과를 검정함.



[LPS/BV2 cell system에서 항신경염증 효과 검정]

- LPS/BV2, LPS/RAW264.7 cell system을 이용하여 NF- κ B, MAPK 기전연구를 진행하여 LPS 처리 시 미세아교세포 BV2 cell, 대식세포 RAW264.7 cell에서 진행되는 염증기전 억제효과를 추가 규명함.



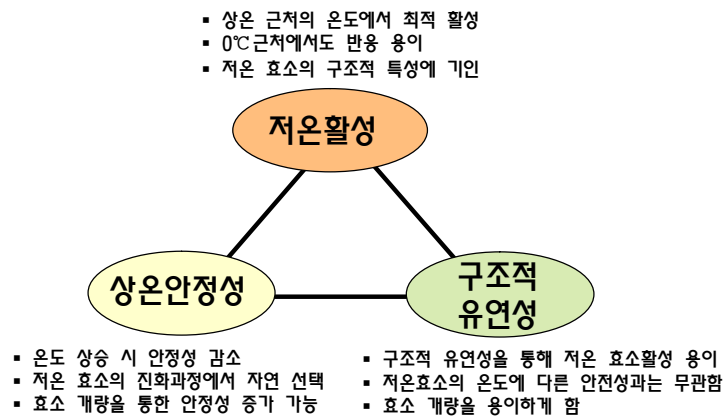
[Mitogen-activated protein kinase (MAPK)의 생체 내 신호전달]

(라) 산업 소재용 대사체 탐색

- 극한에 적응한 고유생물로부터 저온활성 산업용 효소 및 산업용 바이오폴리머를 탐색하여 산업용으로 활용이 가능한 대사체를 발굴하고 생명공학 소재로 활용하기 위하여 기능을 규명함

① 산업용 저온효소

- 최근 환경문제가 대두됨에 따른 화학물질의 공정생산을 고효율, 정밀성, 선택성을 가지는 친환경 효소로 대체하여 청정생물이용기술(White Biotechnology)을 구현하려는 연구가 지속적으로 진행
- 저온활성 효소(cold-active or psychrophilic enzyme)는 다양한 저온 적응성 생물체(고세균, 세균, 진핵생물 등)에 존재하고, 생명공학기술이 접목된 농업, 의약, 정밀화학 등 다양한 산업 분야에 적용될 수 있는 잠재력을 갖추고 있음. 최근 저온활성 효소에 대한 생명공학 분야에서의 관심이 커져 적용분야를 찾는 노력이 급속한 증가
- 남북극의 혹독한 자연환경(극저온, 건조, 자외선 등)에서 살고 있는 미생물은 자신만의 독특한 대사과정을 발전시키며 적응 및 진화해 왔고, 이들의 물질 대사 관련 효소(catabolic enzyme)는 높은 구조적 유연성(structural flexibility)과 저온활성으로 인해 지금까지 보고되지 않은 새로운 생화학 반응을 촉매할 수 있을 것이라 예상되는 무한한 잠재성이 있음



[저온활성 효소의 대표적 특징]

- 현재 세계적으로 이용되는 산업용 효소의 상당수는 상온이나 고온성 미생물에서 유래하여 효소 작용 특성상 반응공정 시스템의 온도를 최적화해야 하나, 기질이나 생산물이 상온 이상의 온도에서 불안정할 경우는 이들 효소 사용에 제약이 따름. 그러므로 특정한 반응을 촉매하는 저온활성 효소를 발굴하려는 시도가 계속되고 있음
- 따라서 현재 저온활성 효소 탐색과 발굴은 극지가 아닌 지역에서 이루어진 것

이 대부분이므로, 극지에서 발굴한 저온활성 효소는 미래에 활용 가능성이 큼

[대표적인 저온성 효소]

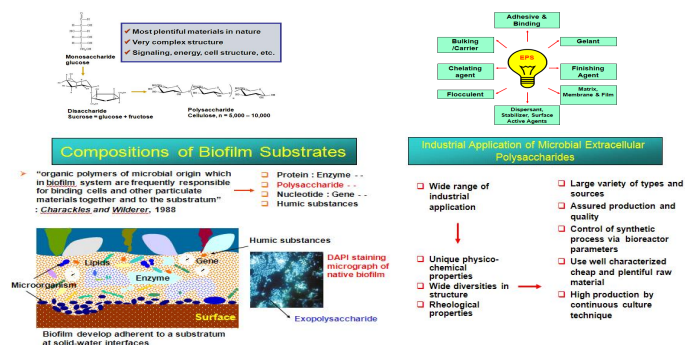
효소	생산 미생물
α -Amylase	Antarctic bacterium
Lipase B	<i>Candida antarctica</i> TAB-5
Lipase B	Antarctic bacterium
Subtilisin BPN	<i>Bacillus</i> sp.
Aspartic proteinase	<i>Mucor pusillus</i>
Subtilisin	<i>Bacillus</i> sp.
Euphauserase	Antarctic Krill
Subtilisin	<i>Bacillus sphaericus</i>

[저온 효소의 상업적 응용 분야]

Enzymes	Applications	Enzymes	Applications
Metalloprotease	Food, Detergents, Molecular biology	β -Galactosidase	Dairy industries
Serine peptidase	Food, Detergents, Molecular biology	RNA Polymerase	Molecular biology
Lipase	Food, Detergents, Cosmetics	DNA Polymerase	Molecular biology
Alkaline phosphatase	Molecular biology	DNA ligase	Molecular biology
Alcohol dehydrogenase	Asymmetric chemical synthesis	Uracil-DNA glycosylase	Molecular biology
3-Isopropylmalate dehydrogenase	Asymmetric chemical synthesis	Restriction endonuclease	Molecular biology
Lactate dehydrogenase	Biosensor, Lactose removal from milk	Triose phosphate isomerase	Biotransformation
Valine dehydrogenase	Biotransformation	Chitinase	Food, Health products
Chitinase A	Food, Health products	α -Amylase	Detergents, pulp bleach
Cellulase	Animal feed, textiles, detergents	Glucosylase	Starch hydrolysis
Polygalacturonase (Pectinase)	Cheese ripening, fruit juice and wine industry	β -Lactamase	Antibiotic degradation
Pectate lyase	Cheese ripening, fruit juice and wine industry	Phosphoglycerate kinase	Biotransformation
Mitrate hydratase	Low-temperature acrylamide synthesis	Catalase	Dairy, food, textile
Pullulanase	Pullulan hydrolysis	Alanine racemase	Food storage
Xylanase	Dough fermentation, wine and juice industry	Aspartate carbamoyltransferase	Biotransformation
Chlamydsin (Lysozyme-like)	Antibacterial agent, food preservation	Isocitrate lyase	Biotransformation
Malate synthase	Biotransformation		

② 항동결 바이오폴리머

- 동물세포 장기보존을 위한 냉동보존제 개발을 위하여 남·북극의 극한환경에 적응한 미생물이 생산하는 바이오폴리머를 대상으로 줄기세포 및 혈액보존용 냉동보존제를 탐색함



[미생물 유래 바이오폴리머의 활용]

㉠ 연구배경

- 혈액의 유통기한은 35일로, 다량의 혈액을 보존해 둘 수 없어 대형 재난 상황에 수급 문제가 존재함 : 적혈구제제는 헌혈일로부터 평균 14일 이내에 사용할 때 수혈 효과가 크다고 알려져 있음
- 에이즈, 간염 바이러스와 같은 수혈 전파성 감염에 위한 수혈 부적격성 증가와 매년 감소하는 헌혈로 인하여 수혈용 혈액의 부족현상이 심각한 사회문제로 대두(혈액수급 비상사태? / 2016. 02. 02 / 경향신문)
- 적정 혈액 보유량이 2.6만 unit 이지만, 그 가운데 1.2만 unit 만 보유하고 있다고 발표(혈액 수급 '비상'...적정량에 2.7일분 부족해 '주의' 단계 / 2016. 02. 19 / 연합뉴스).
- 혈액 시장의 근본적인 수급 안정성 문제 해결을 위하여 혈액 보존 기술에 대한 연구 및 인공혈액에 대한 연구가 이루어지고 있으나, 단기간 내에 기술적인 달성이 어려울 것으로 보임
- 국내 혈액사업은 1981년부터 정부로부터 대한적십자사에서 위탁을 받아서 운영함
- 대한 적십자사의 역할은 헌혈을 통해 혈액을 확보하고 국내 의료현장에 배포하는 것이며, 국내 혈액 자급율은 2014년 기준 79.9% 수준임
- 현재 혈액재고 감소에 의하여 헌혈에 대한 혈액수급에 지속적인 문제가 발생되고 있고 인공혈액에 대한 연구투자가 장기간 지속되었으나, 혈액을 대체 할 만한 연구결과를 가지고 있지 못함
- 마약 및 질병에 의한 혈액오염으로 타인의 혈액수혈에 대한 거부감이 있어 자가수혈에 대한 수요도가 증가
- 장기간 혈액보관이 불가능하여(냉장보관 35일) 냉동보존제를 이용한 혈액의 장기보존이 사회적으로 주요한 이슈로 국가재난 상황에 있어 혈액수급에 대한 국가적인 대응 매뉴얼은 전무한 상황임
- 희귀혈액의 재고확보를 위하여 자가수혈에 의한 장기보존이 중요함
- 따라서, 항동결 물질을 이용한 혈액의 장기 보존과 안정적인 수급은 국가 사회적으로 매우 중요한 사항임

희귀혈액 냉동보관시스템; 지금이 시작할 적이다

조은혜¹ · 천세중¹ · 서지영¹ · 강은숙¹ · 조 덕¹ · 김대원²성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과¹, 고려대학교 의과대학 진단검사의학교실²

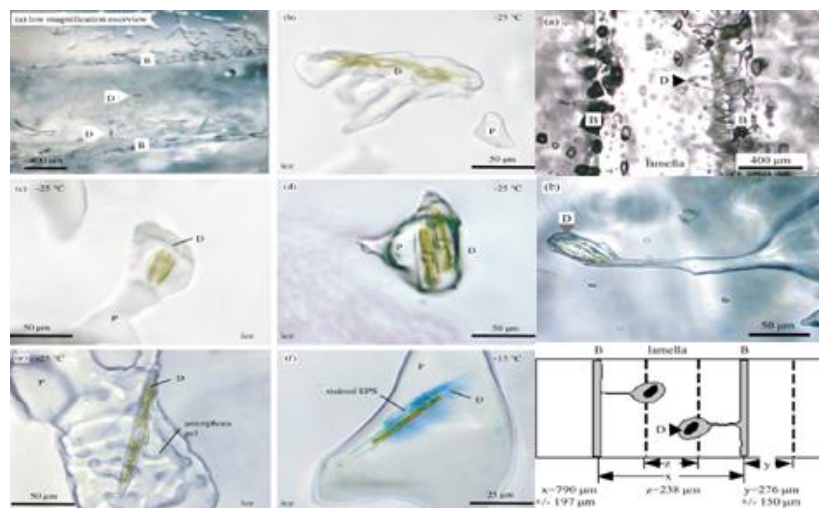
A System for Cryopreservation of Rare Red Blood Cell Units; Right Time to Start



[혈액 냉동시스템 구축의 필요성의 예시]

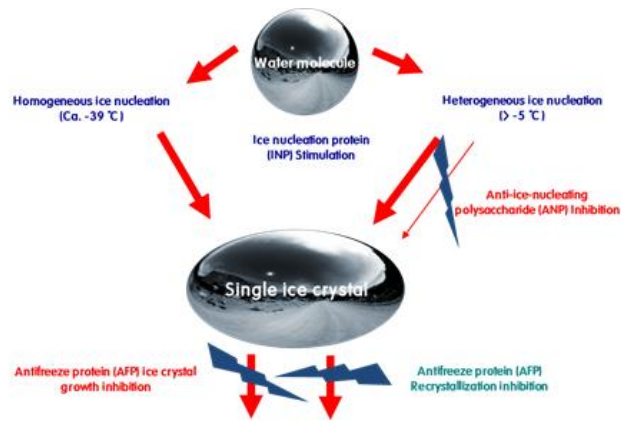
㉔ 연구사항

- 북극해의 박테리아인 *Pseudoalteromonas* sp. SM20310와 남극 박테리아인 *Pseudoalteromonas* arctica KOPRI 21653에서 분비되는 EPS는 비극지방 박테리아인 대장균의 동결 용해주기(freeze-thaw cycle)에 대한 저항력을 향상시키는 것이 확인되어, 이들 세균의 EPS를 동결보호제(CPAs)로 사용가능성이 제시되고 있음



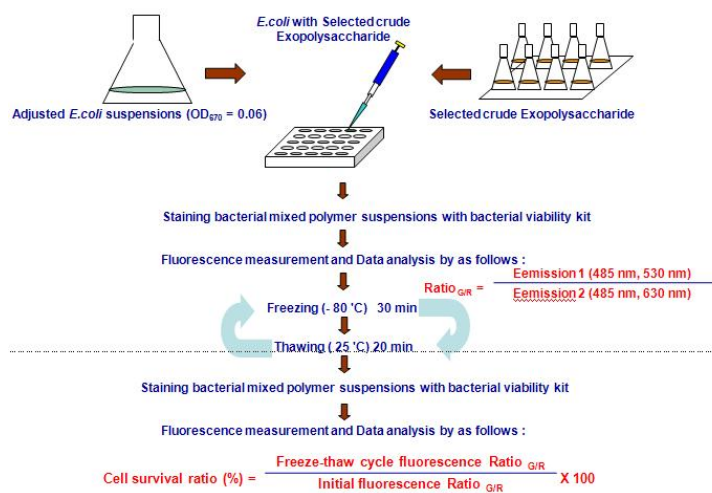
[빙하 내에 생존하는 해양미생물]

- 얼음의 형성과 성장은 세포 수준에서 물리적인 손상을 초래할 뿐만 아니라, 용액 내의 물 부피를 감소시켜, 세포외 용액의 농도 증가로 인한 삼투압 쇼크를 초래하며, 이는 영하의 기온에서 생물학적 물질을 보관할 때 문제가 됨. 따라서 재생의학과 장기이식이 급속도로 늘어나면서 공여 세포, 조직, 장기 및 적혈구(RBC)의 동결보존의 필요성이 증가되고 있음



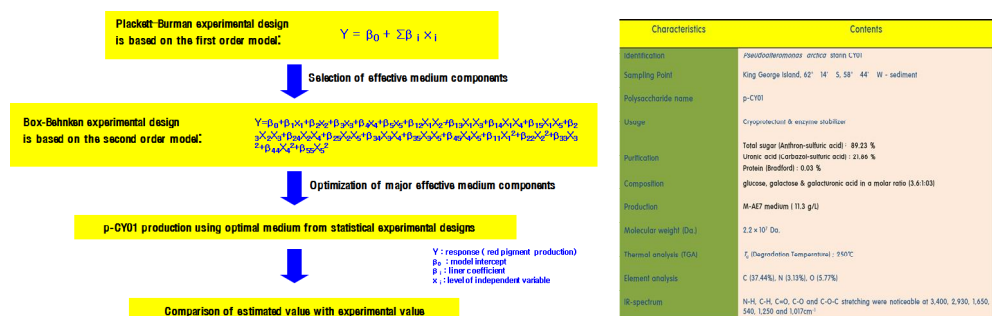
[AFP 및 ANP의 항동결 작용 기작]

- 극한환경에서 분리한 미생물을 대상으로 바이오폐리머 생산균주를 확보하고, 항동결 기능을 가지는 바이오폐리머를 대상으로 혈액 및 줄기세포 항동결능을 탐색함



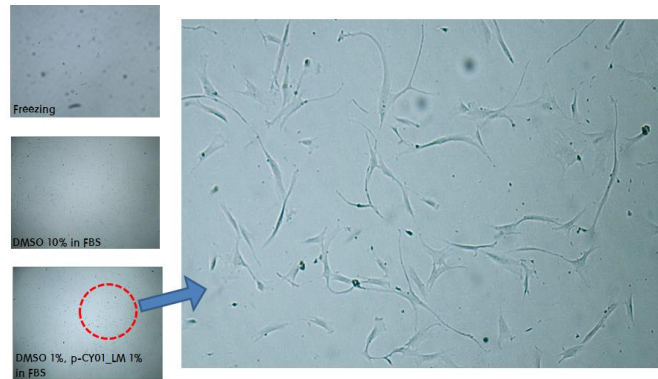
[항동결 바이오폐리머 탐색]

- 통계프로그램을 활용하여 바이오폐리머의 생산배양 시스템을 확보하고 생산된 바이오폐리머의 분자량, 구성당, 열화분석, 리올로지 등의 이화학적 특성을 규명함



[항동결 바이오폐리머 탐색]

- 분자량이 조절된 항동결용 바이오폐리머를 이용하여 적혈구, 혈소판, 잔혈 등의 혈액분획을 대상으로 항동결능을 평가하고, 줄기세포 냉동보존을 위하여 줄기세포 생존, 분화능 및 독성 등에 대한 연구를 진행 함



[항동결 바이오폐리머의 줄기세포 냉동보호 효과]

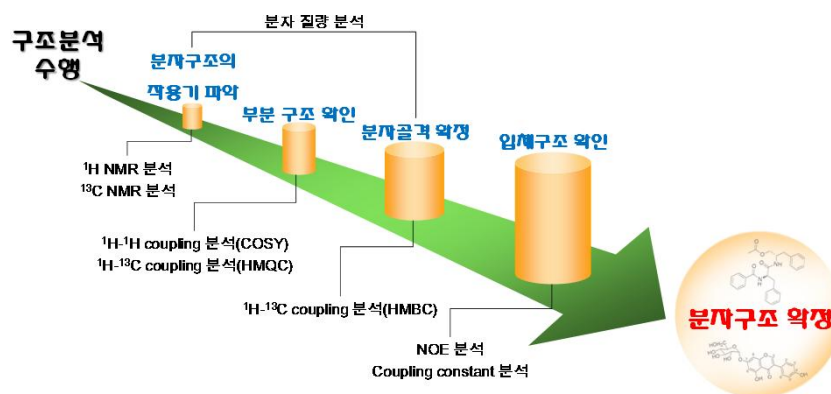
(마) 유용 대사체 물질 특성 규명

- 생리 활성 대사체 분리/구조분석 연구 및 활성 기작 분석 연구은 각 분획물에 대한 1차적인 생리 활성 검색을 진행함

① 연구사항

㉠ 추출물 단위의 대사체 유용성 평가 후 구조분석

- 기본적으로 항염증 활성(Nitrite 생성 억제)을 탐색하며, 각 분획물에 대한 생리 활성 결과와 ^1H NMR 측정 및 다양한 구조분석 경험을 활용하여 초기단계에서 추출물에 함유된 성분의 형태를 예상하고 이를 기초로 우선 연구 대상 선정함
- 탐색대상으로부터 검정계에 의해 선정된 시료는 활성 대사체의 분리, 정제를 시행하며, 활성 대사체가 존재하는 분획을 적당한 이동상으로 column chromatography (CC)를 실시하여 활성 대사체를 분리 정제하며 칼럼 크로마토그래피는 필요에 따라 순상 실리카겔, 역상 실리카겔, Sephadex LH-20, Cellulose 등의 고정상을 이용하여 실행함
- 분리된 활성 대사체는 NMR, Mass, IR, UV 흡수과장분석 등의 기기분석을 통하여 구조를 규명하고 구조의 특이성과 생리 활성도를 비교 및 활성 작용 기작 분석 진행함
- 분리된 활성 대사체는 항염증 활성 기작 분석을 통해 대사체가 갖는 새로운 생리 활성을 탐색하는 연구 진행함

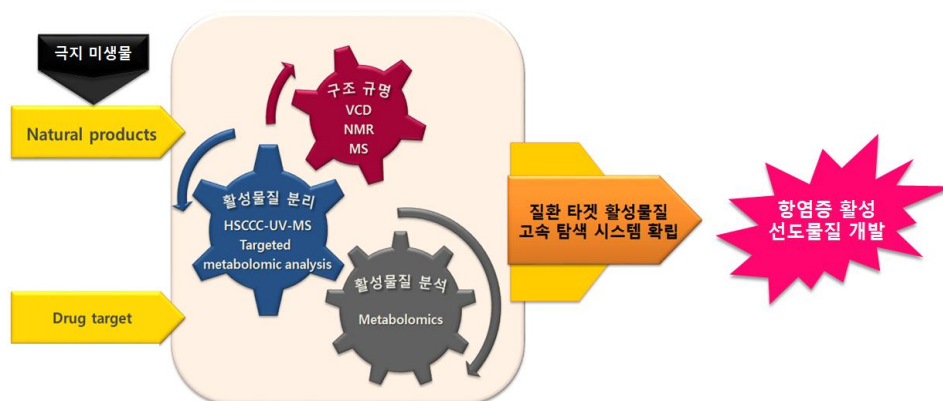


[대사체 구조 규명]

- ② Targeted metabolomic analysis 기반의 HSCCC-UV-MS 시스템을 통한 활성물질 one-step separation 및 구조 규명
- 활성이 확인된 극지미생물 추출물은 targeted metabolomic analysis 기반의 HSCCC-UV-MS 시스템을 통한 one-step separation에 의한 활성물질의 고속 분리
 - 활성물질의 탐색과 분리정제를 효율적으로 수행하기 위해 targeted metabolomic analysis를 적용
 - HSCCC-UV-MS 시스템을 활용해 다양한 조건으로 분석을 실시한 뒤 최적의 분리 조건을 확립하여 분석과 분리를 동시에 실행함으로써 one-step separation 가능
 - 분취용 HSCCC를 사용하여 순수 정제하며, 순도 결정은 분석용 HSCCC-UV-MS를 이용해 빠르게 분석 가능
- ③ 분리된 활성물질은 circular dichroic spectroscopy(electronic 및 vibrational), NMR, MS 등 다양한 spectroscopy 방법을 이용하여 구조 분석
- 분리된 활성 단일 물질 중 크리스탈화 되는 물질들은 x-ray crystallography로 분자구조를 분석
 - 입체구조의 결정은 ROESY 와 NOESY NMR data를 이용하여 해결하고, computer molecular modeling program을 이용하여 energy minimization 시킨 분자 모델을 얻어 dihedral angle을 계산하고 Karplus correlation graph 에 적용시켜 실제 1H NMR에 나타난 coupling constant 와 비교하여 상대 입체구조(relative stereochemistry)를 결정
 - 절대 입체구조(absolute stereochemistry)는 Mosher method, electronic circular dichroism, vibrational circular dichroism을 사용하여 동정

① 활성물질 대량 확보 시스템 확립 및 신약후보 metabolome DB 구축

- 활성물질 대량 확보 시스템 확립 : Targeted metabolomic analysis 기반의 HSCCC-UV-MS 시스템을 통한 타겟 활성물질에 최적화된 분리 system 설정 / 대사체학 분석과 HSCCC 분리정제 기법의 융합으로 타겟 활성물질의 신속한 분리정제에 응용함으로써 활성성분 대량분리를 위한 시스템 확립
- 대사체 분석을 통한 항염증 관련 신약후보 metabolome DB 구축 : 활성물질을 포함한 시료의 chemical fingerprint data 통합 관리 system 구축 / 대사체들이 나타내는 변화를 측정하여 시료간의 특징 또는 패턴 탐색 / 다양한 통계기법을 적용하여 활성물질의 체내 대사경로 파악



[연구 추진 체계]

3-2-3. 극지 고유생물 대사체의 상용화

가. 바이오신소재 상용화 기반기술 개발

(1) 연구목표

- 기 확보한 극지 고유생물 유래 유용 대사체의 기업이전을 위하여 상용화 기반기술을 확보하고 기술가치를 평가하여 기업이전을 실시함

(2) 연구내용

(가) 항동결바이오폴리머 (p-CY01)

: p-CY01은 남극 세종기지 해안에서 분리한 항동결 바이오폴리머로 혈액의 장기보존을 위한 냉동보전제로 상용화 개발이 진행된 물질임

- ① 상용화 제형 구성 : 혈액보존을 위한 냉동팩 수준(1 unit : 400 ml)의 혈액냉동, 해동, 수혈 등의 냉동혈액을 활용학 위한 제반요건을 확립함



[혈액보존을 위한 혈액 냉동팩]

ACP®215 – Making Strategic Blood Programs A Practical Reality

Applications

Glycerolization: preparing red blood cells for freezing

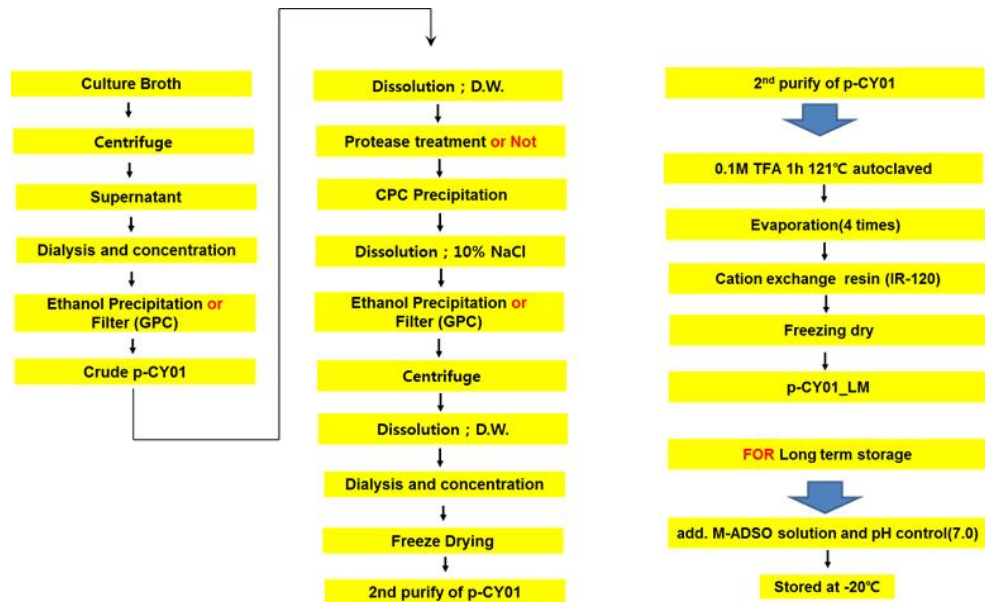
Deglycerolization: preparing thawed red blood cells for transfusion

Cell Washing: washing red blood cells to reduce plasma protein content to minimize transfusion reactions for specific patient types



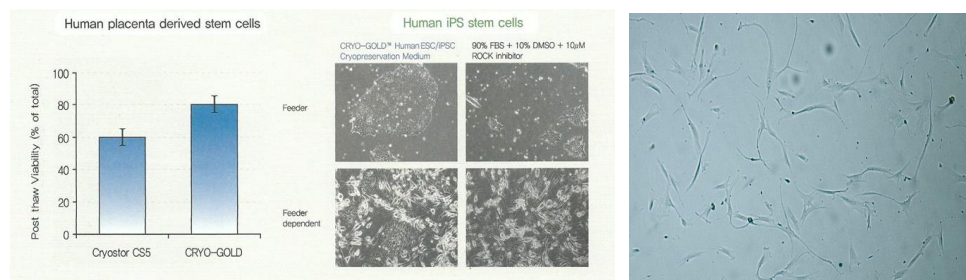
[현재 사용 중인 냉동혈액 제조용 기기 : ACP-125]

- ② 공정생산 시스템 구축 : 현재 소규모 생산 중인 p-CY01을 상용화 수준의 대량 배양 생산을 위한 공정 시스템 구축함. 생산 발효조건을 단위배양을 10 T 규모로 확대할 수 있는 생물공정 시스템을 구축하고 바이오폴리머 회수, 단백질 제거, 염 제거, 분자량 조정 및 회수에 대한 물질생산 자료를 통계학적 수치로 적정함.



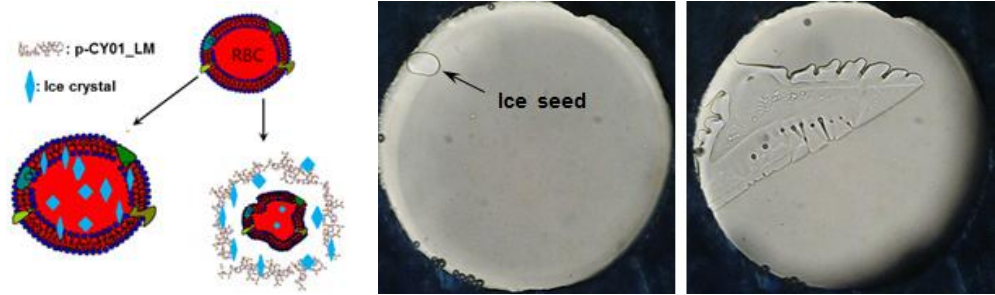
[p-CY01 소규모 생산공정]

- ③ 줄기세포 냉동보전 기술 확보 : 줄기세포의 냉동보존을 위한 기존의 방식은 DMSO를 사용하여 동결보존하고 있으나, DMSO는 유기용매로 세포막을 용해시키는 작용이 있어 해동 후 세포막의 주요 기능을 저해하여 세포의 정상적인 분화가 어려움. 따라서 p-CY01을 신규 줄기세포 냉동보전제로 활용할 수 있는



[줄기세포 상용화 제품 및 p-CY01에 의한 줄기세포 분화]

- ④ p-CY01의 항동결 기작 규명 : 기업이전 상용화를 위하여 p-CY01의 항동결 작용기작을 규명함

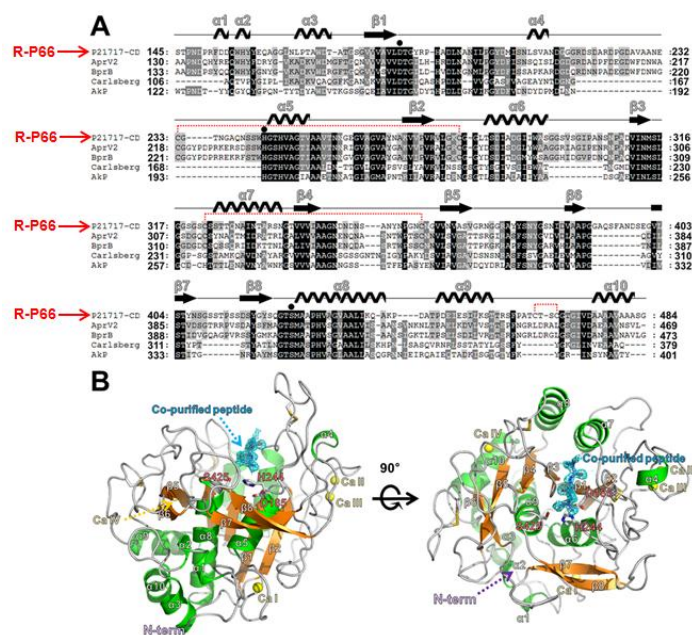


[예상되는 항동결 기작 및 p-CY01의 얼음생성 억제]

- ⑤ p-CY01 비임상 자료 확보 : 기업이전 상용화를 위하여 p-CY01의 비임상 자료를 확보 함

(나) 산업용 저온성 단백질분해효소(P66)

: P66은 남극 세종기지 해안에서 분리한 해양미생물 *Pseudoalteromonas arctica* PAMC 21717이 생산하는 저온성 단백질 분해효소로 단백질 분해활성이 우수하고 알칼리 조건에서 안정하여 산업용 공정효소로 개발이 진행된 물질임



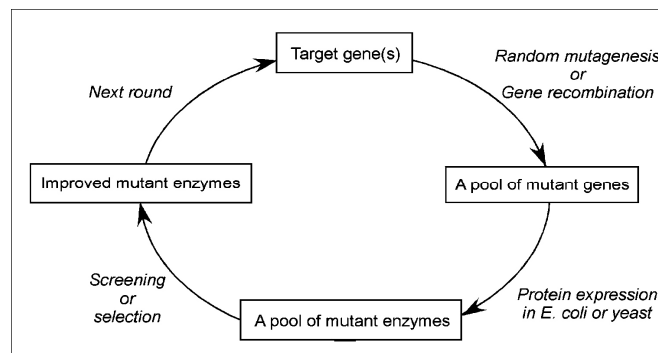
[Cold-active alkaline protease P66 단백질 구조]

- ① 상용화 제형 구성 : 저온성 단백질분해효소 P66을 세제용 단백질분해효소, 의 료용 위내시경용 단백질분해효소 및 동물사료용 첨가제 등으로 활용하기 위하 여 상용화 제형을 제시하기 위한 상용화 기반 자료를 확보함

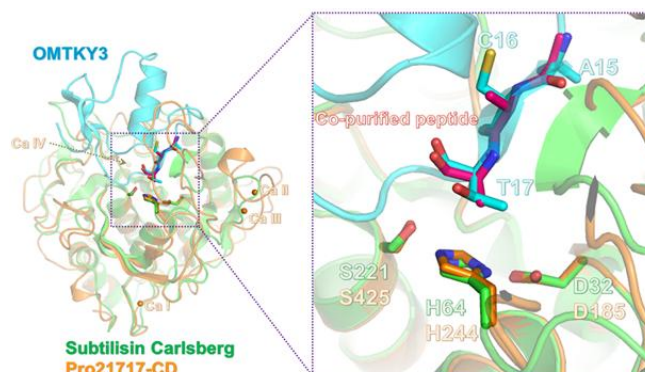
Ingredient	Function
Surfactants	Penetrating and wetting fabric / loosening soils / emulsifying soils and keeping them suspended in the wash solution
Builders	Enhance the action of surfactants
Alkalis	Raise the pH of the laundry wash water
Anti-redeposition agents	Prevent soils that have been dislodged from fabric
Enzymes	Stain removal / provide colure and fabric care
Active oxygen bleach	Fabric whiteness
Antimicrobial agents	Kill microorganisms
Fabric softners	Softness/ reduce static electricity
Fragrances	Give laundry a pleasnt smell
Optical brighteners	Whiter and brighter
Hydrotropes	Pouring characteristics of liquid detergent
Processing aids	Physical characteristics of laundry detergents
Foam regulators	Inhibit the formation of suds
Corrosion inhibitors	Inhibit corrosion of metallic washing machine interior parts

[alkaline protease의 상용화 예시]

- ② dimer 구조분석을 통한 효소 개선 : 효소의 방향진화 과정은 자연 선택 과정을 실험실에서 빠르게 진행시켜 상업적 목적에 부합하는 효소를 개발하는 것으로, 유전자를 변화시켜 다양한 효소군을 확보하는 과정이 방향진화 연구의 핵심이며, 여기에 유전자 치환(gene shuffling) 및 돌연변이 도입(error-prone PCR) 등의 기술이 중요함. P66은 저온성 효소로 산업적 용도가 ekidd하고 현존하는 최고 활성의 효소인 Novo사의 savinase(subtilisin carlsberg) 보다 활성이 우수하고 안정성이 높은 효소임. 따라서 P66을 대상으로 모델링 방법의 획기적인 발전을 통해 효소 재설계기술을 적용하여 산업적 이용성을 극대화 함

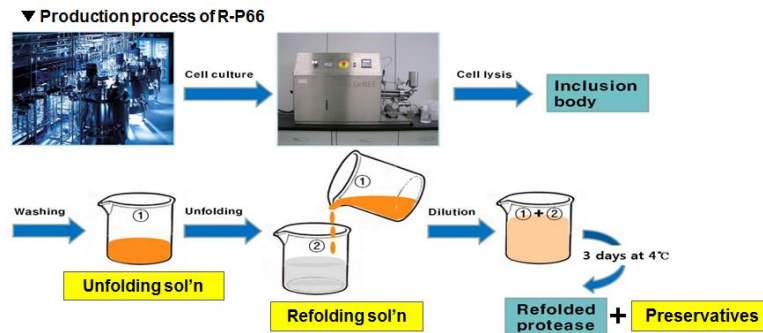


[효소 방향진화 과정의 모식도]



[Subtilisin carlsberg 구조]

- ③ 공정생산 시스템 구축 : 현재 소규모 생산 중인 P66을 상용화 수준의 대량배양 생산을 위한 공정 시스템 구축함. 생산 발효조건을 단위배양을 10 T 규모로 확대할 수 있는 생물공정 시스템을 구축하고 IB 회수, Refolding 공정 최적화, 효소 회수 및 안정에 대한 물질생산 자료를 통계학적 수치로 적정함.

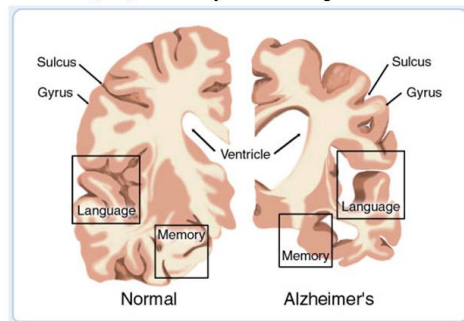


[P66의 생산공정 모식도]

(다) 신규 알츠하이머 치료제 (Ramalin)

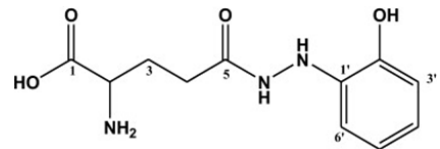
: 남극 세종기지 해안의 지의류 *Ramalina terebrata* 유래 신규 항산화제 Ramlin은 다양한 생리활성을 가지는 물질로 특히 항섬유화, 항동맥경화, 항아토피, 항치매 등의 다양한 약리활성과 피부보호 효과를 가지는 물질로 활용성이 뛰어난 물질임. 따라서 Ramlin을 알츠하이머 치료제로 개발하고자 함.

Alzheimer's disease (AD) is the major form of age-related dementia



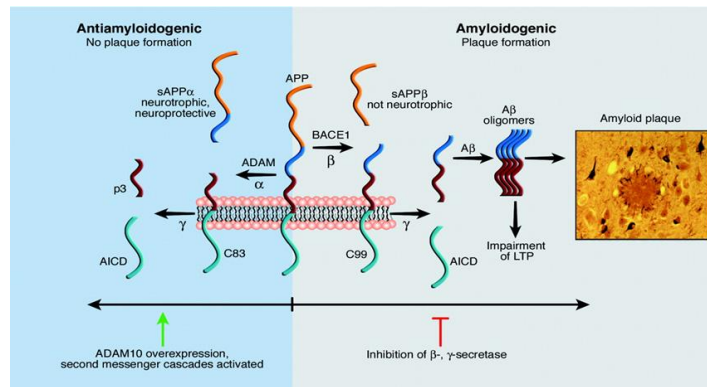
Sporadic Alzheimer's disease (SAD) - Aging, Oxidative stress (~98%)

Familial Alzheimer's disease (FAD) - Mutations in APP and PSs (~2%)



[Alzheimer's disease (AD) 및 Ramalin]

- ① Medial target 규명 : Ramlin의 기원이전 상용화를 위하여 신경세포에서 극지유래 활성물질의 항염증 효능 및 염증관련 단백질의 발현 변화, 경세포에서 극지유래 활성물질의 secretase 및 메카니즘 규명 및 Aβ발현량 측정 및 굴된 Tau 단백질 응집 억제하는 mitochondria movement를 개선 등을 규명함



[Alzheimer's disease (AD) 및 Ramalin]

- ② 약물동력학 (PK/PD) 자료 확보 : 기업이전 상용화를 위하여 Ramalin의 약물동력학 (PK/PD) 자료 함
- ③ p-CY01 비임상 자료 확보 : 기업이전 상용화를 위하여 p-CY01의 비임상 자료를 확보 함

제 4 장 연구개발결과의 활용계획

4-1. 향후 연구방향

1. 정성적 목표

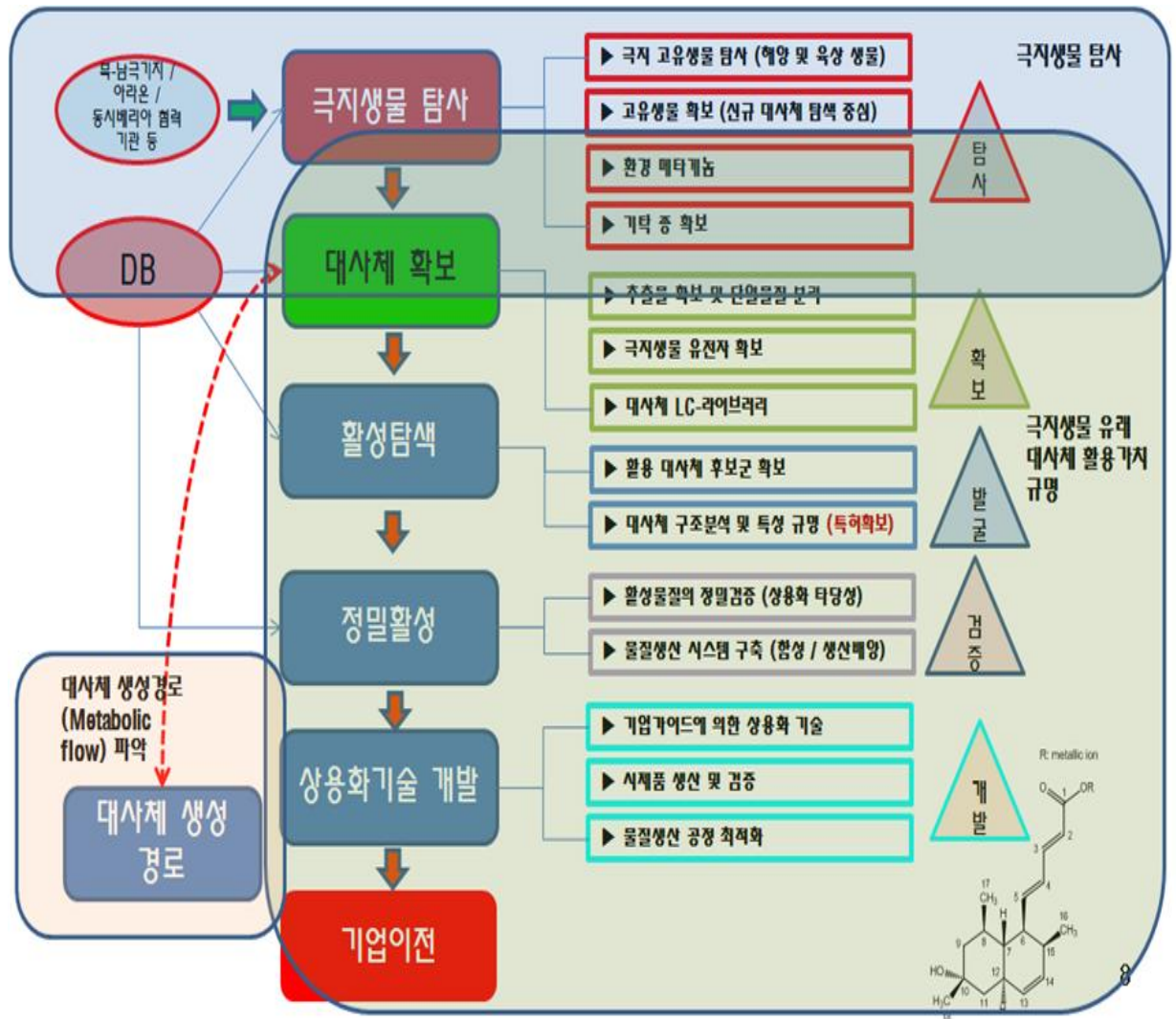
구분	년도	세부연구목표	연구내용
1차년도	2017	○ 극지 고유생물 탐사 및 확보	• 극지 고유생물 탐사 - 남극 세종기지 고유생물 확보(미생물, 진균, 지의류, 미세조류 등 100점 이상 확보) - नेपाल 고산지역 고유생물 확보-1차(미생물, 진균, 지의류, 미세조류 등 100점 이상 확보) • 남극은어 생활사 규명 (국제공동) • 대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악 - 극지 요각류 스트레스 관련 유전자 및 G-PCR 유전자 발굴
		○ 극지 고유생물 대사체 활용가치 규명	• MS 기반 라이브러리 및 DB 확보 - MS 라이브러리 확보 (2,000 개 이상) • 신규 추출물 및 DB 확보 - 기 확보한 극지생물 유래 추출물 및 DB 확보 (500개 이상) • 신규 대사체 탐색 및 활성규명 - 의약품 및 산업용 유용대사체 확보 (5개 이상) - 신규 대사체 물질특성 규명 (5개 이상) - 국내 특허출원 (5개 이상)
		○ 극지 고유생물 대사체 상용화	• 상용화 기반기술 개발 (기업이전 1건 이상) - 항동결제 p-CY01의 줄기세포 활용기반 기술 확보 - 항치매제 Ramalin의 독성(Tox data) 및 약동력학(PK/PD) 시험분석 - 단백질분해효소 P66의 대량배양 시스템 공정 규명
2차년도	2018	○ 극지 고유생물 탐사 및 확보	• 극지 고유생물 탐사 - 남극 로스해 1-4 해역(미생물, 진균, 지의류, 미세조류 등 100점 이상 확보) - 오마야콘 IBPC 고유생물 확보(미생물, 진균, 지의류, 미세조류 등 100점 이상 확보) • 남극은어 생활사 규명 (국제공동) • 대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악 - 극지 요각류의 극지 모델 실험 종으로의 정립
		○ 극지 고유생물 대사체 활용가치 규명	• MS 기반 라이브러리 및 DB 확보 - MS 라이브러리 확보 (2,000 개 이상) • 신규 추출물 및 DB 확보 - 기 확보한 극지생물 유래 추출물 및 DB 확보 (500개 이상) • 신규 대사체 탐색 및 활성규명 - 의약품 및 산업용 유용대사체 확보 (5개 이상) - 신규 대사체 물질특성 규명 (5개 이상)

3차년도	2019		- 국내 특허출원 (5개 이상)
		○ 극지 고유생물 대사체 상용화	● 상용화 기반기술 개발 (기업이전 1건 이상) - 항동결제 p-CY01의 대량생산 기반 확보 및 항동결 기작 규명 - 항치매제 Ramalin의 Medial target 규명 - 단백질분해효소 P66의 상용화 제형 구성
		○ 극지 고유생물 탐사 및 확보	● 극지 고유생물 탐사 - 북극 다산기지 고유생물 확보(미생물, 진균, 지의류, 미세조류 등 50점 이상 확보) - 네팔 고산지역 고유생물 확보-2차(미생물, 진균, 지의류, 미세조류 등 100점 이상 확보) ● 남극은어 생활사 규명 (국제공동) ● 대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악 - 극지 요각류 환경지표 유전체 분석 및 G-PCR 환경 평가법 개발
		○ 극지 고유생물 대사체 활용가치 규명	● MS 기반 라이브러리 및 DB 확보 - MS 라이브러리 확보 (2,000 개 이상) ● 신규 추출물 및 DB 확보 - 기 확보한 극지생물 유래 추출물 및 DB 확보 (500개 이상) ● 신규 대사체 탐색 및 활성규명 - 의약품 및 산업용 유용대사체 확보 (5개 이상) - 신규 대사체 물질특성 규명 (5개 이상) - 국내 특허출원 (5개 이상)
		○ 극지 고유생물 대사체 상용화	● 상용화 기반기술 개발 (기업이전 1건 이상) - 항동결제 p-CY01 비임상 자료 확보 - 항치매제 Ramalin의 약물동력학 (PK/PD) 자료 및 비임상 자료 확보 - 단백질분해효소 P66의 dimer 구조분석을 통한 효소 개선

2. 정량적 목표

구분	국외논문		국내논문		특허출원		기술이전
	SCI* (1저자/공동)	기타	SCI (1저자/공동)	기타	국외	국내	
1차년도 (2017)	10 (4/6)	-	2 (1/1)	-	-	5	1
2차년도 (2018)	13 (6/7)	-	2 (1/1)	-	1	5	1
3차년도 (2019)	15 (7/8)	-	2 (1/1)	-	1	5	1
합 계	38 (17/21)	-	6 (3/3)	-	2	15	3

* 제1저자 및 공동저자(제2저자까지) 기재



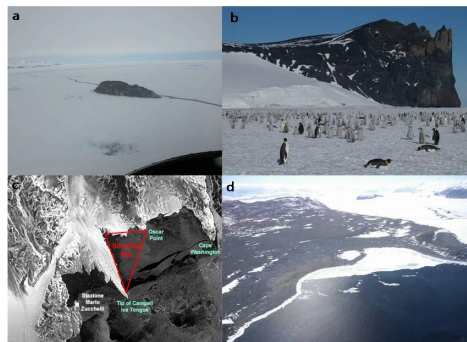
[극지 고유생물 대사체 탐색 및 활용 추진도]

4-2. 국·내외 공동연구 추진 계획

○ 남극은어 생태 공동조사 / 이탈리아

□ 연구배경

- 로스해 지역의 남극 진출국 중 미국과 뉴질랜드는 1950년대에 로스섬에 기지를 구축하고 이 지역에 대한 연구 주도권을 확보하고 있으며, 특히 뉴질랜드의 경우 자국의 영유권을 주장한 바도 있으므로 자국과 미국의 인프라를 적극 활용하여 이 지역에 대한 집중적인 연구를 수행
- 이탈리아의 해양 및 저서 군집 생태계에 대한 지난 25년 동안의 연구 결과는 주로 이탈리아 마리오 주켈리 기지에서 남쪽 해안에 걸쳐 이탈리아가 지정한 ASPA 161과 기지에서 북서쪽에 위치한 Edmonson point (ASPA 165)의 연안 지역에서의 집중적인 연구활동에 의해 얻어진 결과임
- 이태리 극지연구소는 2002년 이래 해당 연구지역에서 10년여 이상의 남극은어 생활사 연구를 수행하였고 예상 산란장을 Coulman island에서 Drygalski Glacier Tongue까지 확장하였으며 지형적으로 Gerlach inlet과 Silverfish Bay를 아우르는 지역에 있는 TNB로 남극은어의 알들이 집중되어 존재하는 것을 확인함



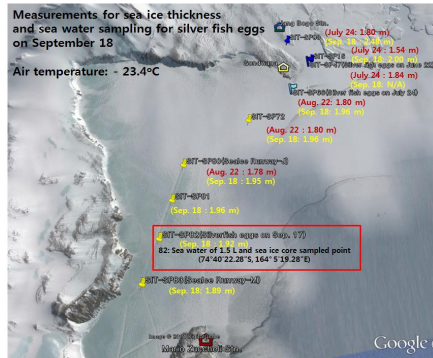
[이탈리아가 언급한 ASPA 후보 지역. a. Kay Island, b. Cape Washington, c. Silverfish Bay, d. Inexpressible Island]

□ 연구목적

- 남극해 주요 어족 자원인 남극은어(*Pleuragramma antarctica*)의 산란장소가 2002년 로스해 Terra Nova Bay에서 처음 발견된 이래 이탈리아 연구팀의 공동연구 제안으로 남극은어의 생활사와 생태학적 특성연구를 수행 중에 있으며 로스해 어족 자원 보호에 기여하고자 함

□ 연구내용

- 남극해 주요 어족자원으로 2002년 로스해 Terra Nova Bay 정착빙(ice platelets)에서 처음으로 산란장소가 발견된 이래로 이탈리아 연구팀(PNRA)의 주요 연구대상으로 현재까지 조사가 진행되고 있고, 남극 해양생물 공동연구를 통해 남극 Ross해 주요 어족 자원인 남극 은어의 은신처, 생활사 및 환경 특성 규명 연구 계속 수행하고자 함
- 이태리 팀과 공동연구를 통해 남극 Ross해 주요 어족 자원인 남극 은어의 은신처, 생활사 및 환경 특성 규명 연구를 위해 KOPRI는 남극 동계기간 동안 월동대의 협력을 통해 이탈리아 기지 앞 Gerlach Inlet (Station1: 74°40.250 ' S, 164°13.400 ' E, Station2: 74°10.177 ' S, 164°15.933 ' E), 이태리 Gen. Univ는 Cape Wasihington과 Silverfish Bay에서 남극 은어 은신처 생태 조사를 수행 중임



[2014년 9월 18일 남극은어 알 채집 성공 지점]

- 정확한 산란장과 부화 위치(very close to the sea-ice cover 예상), 부화 장소 (deeper ice-free seawater 가능성), 발생 단계, 기타 생태학적 특성 연구와 나아가 sea-ice formation과 산란장 형성 등의 상관관계를 밝히고자 함
- 남극 은어의 수정 이후 배형성 단계 발생 형태학적 특성 규명 및 초기 생활사 완성을 위해 2014년부터 2015년에 걸쳐 샘플 채취와 지속적인 공동 연구가 계획되어 있으며, 정확한 산란장과 부화 위치(very close to the sea-ice cover 예상)와 부화 장소 (deeper ice-free seawater 가능성), 발생 단계, 기타 생태학적 특성 연구와 나아가 sea-ice formation 과 산란장 형성 등의 상관관계를 밝히는데 있음

□ 협력 연구기관

- ISMAR - CNR UOS Genoa : 2011년부터 극지연구소와 MOU를 맺고 남극은어 생활사연구를 공동으로 진행하여 왔음. Dr. Marino Vacchi는 1987년부터 이탈리아 남극프로그램(PNRA)의 어류 생태학 및 어업자원에 대한 연구그룹의 책임자로 활동 중이며, 1990년 이후 CCAMLR의 이탈리아 대표로 활동 중임 (Prof. Marino Vacchi)



[ISMAR - CNR web-site]

- 데라노바만을 포함한 로스해에서의 독자적 연구 주도권 확보를 위해서는 기존 연구국가들의 인프라 및 연구 계획을 파악하고 이들 국가와의 긴밀한 협조를 통해 기존에 습득된 연구 결과 및 이 지역에서의 연구 노하우에 대한 정보 공유 필요
- 이탈리아는 그간의 해양생물 및 연안생물 연구를 통해 생태학적 가치가 높은 다양한 지역을 선별하여 보호구역으로 설정할 것을 제안. 장보고기지 인근의 연안에 관한 자료는

1990년대에 수행한 로스해 전체에 대한 해황 자료를 제외하고는 자세한 수심을 포함한 기초자료조차 부족함. 따라서 장보고기지를 활용하여 연간 남극은어의 시료 확보가 가능하며 추후 남극은어의 생활사가 규명되면 발생학적 생리적응에 연구를 KOPRI에서 주도함

4-3. 연구개발 사업 규모

연구기간(년)	연구개발비(백만원)		
	2017	2018	2019
2017~2019 (3년간)	2,000	2,500	3,000

4-4. 총 연구기간 로드맵



4-5. 인프라 활용 로드맵

인프라명	연도	1월	2월	3월	4월	5월	6월	7월	8월	9월	10월	11월	12월
남극 세종과학기지	2017	10											
	2018												
	2019												
남극 장보고과학기지	2017												
	2018												
	2019												
북극 다산과학기지	2017												
	2018												
	2019								5				
쇄빙연구선 아라온	2017												
	2018	10											
	2019												

제 5 장 연구개발과정에서 수집한 해외과학 기술정보

- 선진국들은 쇄빙선, 대륙기지 및 남북극권 국가 간의 공동연구를 통하여 극지 해양생물에 대한 자원탐사를 실시하고 있으며, 현재에도 과학 활동의 명목으로 미답지역의 생물자원을 확보하고 있음
- 극지생물다양성, 생물계통·진화, 스트레스반응 등에 대한 연구를 위해 2007/2008 IPY를 통하여 국제공동연구 체계가 이루어지고 있으며, 이외 저온효소 등의 신규 생물소재 연구를 공식적으로 보고
- SCAR 내 EBA(Evolution and Biodiversity in the Antarctic) 프로그램에서는 남극생물의 진화, 적응, 생태적 서식처의 다양성, 다양성의 예측 등에 대한 연구를 진행
- 미국
 - 1958년부터 NCI (국립암연구소, www.nci.nih.gov)를 주축으로 천연물 유래 항암제 개발을 위한 연구 사업을 본격적으로 추진하여 1986년부터 약 5만 여종의 식물 추출물과 만 여종의 해양생물 유래 추출물 은행을 구축하고 분양사업을 실시하고 있음
 - 주목으로부터 개발한 “Taxol”은 연간 12억 달러 이상의 매출을 기록하고 있으며 최근에도 AIDS 바이러스에 대한 치료가능성이 있는 화합물을 발굴
 - 국립암연구소(NCI)에서는 항암제를 생산하는 해면과 이끼벌레를 해저에서 대규모로 양식하여 해당물질을 대량으로 확보하는 단계에 돌입
 - 제약회사인 Lilly group, Corey group, Merck사 등에서도 천연물을 이용한 신약개발 프로젝트를 진행하고 있음
 - 북극이사회 회원국이자 남극조약 원초서명국으로 국립과학재단 (National Science Foundation: NSF)이 극지연구정책 및 연구사업을 총괄하고 있으며, 재단 내의 극지프로그램연구청(Office of Polar Program: NSF-OPP)이 크게 남극연구부와 북극연구부로 구분되어 남극·북극 과학 연구를 담당하고 있음
 - University of Alabama at Birmingham의 연구진은 수년간 남극유래 해양생물을 대상으로 한 이차대사물질 연구를 지속적으로 수행하고 있으며, 최근 2016년에 남극유래 균주로부터 methicillin 내성을 갖는 darwinolide라는 대사체를 분리 하였음 (von Salm *et al.*, 2016)
 - 전통의학의 처치방법을 토대로 하여 1958년부터 미국 국립 암센터(NCI) 주도하에 1,550속, 3,390종의 식물의 114,000개 추출물로 항암제 개발을 위한 검색 실시. Lilly, Corey, Merck社 등에서 천연물을 이용한 신약개발 프로젝트 진행 중. 미국 Bristol-Myers Squib사에서 Taxus 속 식물로부터 항암제 Taxol을 개발. 또한, 팔각회향으로부터 개발된 타미플루 (Oseltamivir) 는 2009년 전 세계 매출액이 30억 달러에 달함
 - 2000년대 초부터 신약 및 신물질 개발·평가 단계에서의 오믹스 기술의 유용성이 널리 인식되어 이 분야에 대한 지속적인 투자가 진행되어 왔으며, 최근에는 신약개발 단계뿐만 아니라 식품·의약품의 안전성 연구 전반에 오믹스 기술을 적용하기 위한 노력이 FDA 등

규제기관과 국립보건원을 중심으로 확대되고 있음

- Univ. of South Florida의 연구진은 남극유래의 Tunicate로부터 항암세포 사멸효과를 가지는 palmerolide A라는 신규 macarolide형 대사체를 분리
- 정부연구기관, 대학, 기업체 연구소간의 유기적인 협동연구 및 분업화가 이상적으로 이루어지고 있어 연구투자가 낭비 없이 매우 효율적으로 운용되고 있음
- 2013년 들어 미국의 다국적 제약사인 일라이릴리 (Eli Lilly)사에서는 솔라네주맙(solanezumab)을 가지고 주로 치매증상의 초기와 중기(mild to moderate)에 해당하는 환자들을 대상으로 다시 임상 3상 실험을 진행하기로 미국 FDA에서 승인을 받았음
- 2014년 현재 미국에서는 총 64개의 치매신약이 개발되고 있음. 주로 아밀로이드베타와 타우단백질을 작용점으로 하고 있으며 초기치매환자의 치료를 위하여 비강내로 분무하여 뇌혈류막을 통과할 수 있는 약 혹은 유전자 치료제등이 개발되고 있음

○ 유럽

- 유럽에서는 1970년대 이전부터 전통적 사용경험을 인정하는 허가제도를 인정하고, 천연물 분야에 집중적인 투자와 연구를 시작하였는데, 1976년에는 독일약품법 (AMG II) 을 제정하여 천연물의약품은 식물약품이라는 개념을 성립하였으며 1996년부터 정부 주도하 민간 회사와 함께 천연물 성분과 유도체를 수집, 확보하여 신약 등으로 개발하는 ‘Natural Product Pool’ 프로그램 시행중. 특히 은행잎의 ginkgo-flavonoid 성분을 혈액순환장애 치료제로 개발하여 독일 내 1개 품목의 연간 매출액이 2억 달러에 달함
- 독일은 천연물 분야에 집중적인 투자와 연구를 시작하여 버드나무로부터 아스피린을 개발한바 있으며 은행잎으로부터 ginkgoflavone glycoside를 분리 개발한 혈액순환 개선제는 연간 약 20억 달러이상의 매출을 기록하고 있으며 최근 정부주도하에 “Natural Product Pool”을 시작하여 천연물 성분물질과 유도체를 수집하여 대단위생리활성 검색을 통하여 신의약품, 신농약 등의 개발 사업을 시작
- 러시아는 극지연구소 (Arctic and Antarctic Research Institute of Roshydromet: AARI)가 연구 활동을 주관하여 담당하고 있으며 남북극 환경 구성요소(빙설권, 수권, 지권, 대기권, 고층대기권) 내 기작 및 기작 간 상호작용에 대한 규명, 원거리 탐사 및 심부빙하시추 기술개발 및 수행, 동토공학, 북극 생태연구, 남북극 해양활동 지원을 위한 수문기상 연구 및 실시간 모니터링 활동 등 활발한 연구를 진행 중임
- 영국은 LTMS (Long-term Monitoring and Survey) 장기 모니터링 및 관측 프로그램은 별도로 운영하고 있으며, 국립해양센터를 중심으로 해양 생물다양성 조사(Census of Marine Life)를 실시하여 남극해에 서식하는 생물종과 환경을 보고하였으며, 해양생명공학의 소재로 특유의 방어 기작을 지닌 극지 저서동물 연구를 확대하고 있음
- 네덜란드 Leiden 대학교 Verpoorte 교수 연구팀에서 마황과 은행잎 등의 metabolomics를 연구하여 국제 저널에 활발히 발표 중이며, 영국의 Derek Stewart 연구팀은 raspberry를 대상으로 metabolomics를 연구하여 유용한 폴리페놀성분의 변화를 밝히고, 이 화합물들의 함량이 유전적 또는 환경적 인자에 의해서 어떻게 변화하는지를 연구하여 기능성 식품 소재로 활용함

- 이탈리아의 Consiglio Nazionale Delle Ricerche - Istituto Di Chimica Biomolecolare의 연구진은 남극유래의 nudibranch로부터 granulocide라는 대사체를 분리 하였음 (Cutignano *et al.*, 2015)
- 노르웨이의 UiT The Arctic University of Norway의 연구진은 수년간 남극유래 해양생물을 대상으로 한 이차대사물질 연구를 지속적으로 수행하고 있으며, 최근 2014년에 남극유래 해초로부터 synoxazolidinones 대사체 2종과 pulmonarins 대사체 2종을 분리 하였음 (Trepos *et al.*, 2014)

○ 호주

- 호주의 남극연구소는 영국의 남극연구소와 공동으로 30년 가까이 약 5년 단위의 장기 프로그램을 통해 남극 수산자원과 해양생태계 변동과정 연구를 지속적 수행 중
- CSIRO, AIMS, New South Wales Univ. 등 연구기관: 자국 및 아세안 국가 연안의 해양생물로부터 항암제 등 신의약품과 신기능성 유용소재 생산연구를 진행 중임. 특히 AIMS에서는 세계에서 가장 규모가 큰 해양추출물 library를 보유 (2만 여종)하고 있음

- 뉴질랜드의 캔터베리 대학의 연구진은 지난 수년간 남극해양 유래의 해양생물을 대상으로 한 이차대사물질을 지속적으로 수행하고 있으며 대표적으로 강력한 CDK 저해제인 variolins를 발굴한 바 있음

○ 중국

- 1988년 이후 바이오 의약산업에 투자와 산업화를 본격적으로 추진하고 있으며 2013년 생산액 전년 대비 18% 증가해 2조 위안 돌파하였으며 2015년까지 생산액의 평균성장률 20% 이상으로 끌어올릴 계획
- ‘중국 극지연구소’ 주도하에 ‘극지표본자원 공유 플랫폼’ 사업을 통하여 남극지역을 대상으로 자원 활용이 가능한 남극 광물, 생물자원을 수집하고 있으며, 해양사업 발전계획에 따라 2020년까지 해양환경 변화와 해양생물자원의 지속가능한 이용, 대양 및 심해 연구에 대한 지원을 강화함
- Ocean University of China의 연구진과 South China Sea Institute of Oceanology의 연구진은 각각 남극유래의 균주로부터 chrodrimanins 대사체 2종과 α -pyrone merosesquiterpenoids계열 대사체 6종을 분리 하였음 (Wang *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2015)
- 총 12,772종의 약용자원이 분포하고 있으며, 이중 약용식물은 11,118종이고, 기타 약용동물과 약용광물로 이루어져 있음. 2003년까지 1,200여 종의 식물 추출사업이 완료되었고, 700여종의 순화합물이 분리되었음. 일본의 경우 1990년 의약품산업 진흥기금이 설치되었으며, 1991년 Human Science 진흥재단이 발족되었고, 1992년 Dream 계획을 개시하는 등 천연물분야에서 적극적으로 연구, 개발에 투자하고 있음

○ 일본

- 1990년 의약품진흥기금설치, 1991년 Human Science 진흥재단 발족, 1992년 Pharma Dream 계획 개시 등 천연물 분야에 적극적인 연구개발 투자 중임. 현재는 미생물, 해양생물 등의 천연자원으로부터 활성물질분리, 열대식물로부터 활성물질 분리 등에 적극적인 투자 중임

- 일본 문부과학성 산하 국립 극지연구소(National Institute of Polar Research: NIPR)가 남북극 연구 활동을 주관하고 있으며, 크게 다섯 개로 구성된 연구그룹의 하나인 생명과학 연구 그룹은 해양생물연구, 육상생물연구, ‘펭귄, 크릴, 해포 등 생물에 대한 해동생태연구’ 등으로 나뉘어짐
- 후생노동성 산하 국립의약품식품위생연구소의 주도로 2002년 유전체 연구프로그램을 신설하고 5년간 1000억 원의 예산을 투입하여 오믹스 기술을 이용한 안전성 연구를 수행하고 있음
- 싱가포르의 경제개발청 등이 주관(1993년 발족)하여 Centre for Natural Products Research (CNPR)을 설립 84,000점의 추출물 확보하였으며 2002년 영국의 제약회사 등이 투자한 MerLion Pharmaceuticals로 사명 화하여 운영하고 있으며 현재 세계에서 가장 다양한 추출물 Library를 보유한 것으로 평가되고 있음
- 칠레의 University of Chile의 연구진은 남극유래의 균주로부터 nitroasteric acid 계열의 대사체 4종을 분리 하였음 (Figueroa *et al.*, 2015)
- WHO에 따르면, 세계 천연물 의약품 시장 규모는 2011년 187조원에서 2017년 316조원, 2023년 423조원에 달할 것으로 전망됨. 2005년도 전 세계 천연물 유래 의약품 및 바이오 의약품 시장은 910억 달러 이상의 가치가 있으며, 전체 의약품 (2005년 540억 달러)의 약 60%를 차지함. 다국적 기업들과 벤처 기업들은 천연물 신약 연구 개발 사업이 뛰어난 효율성을 가진 고부가가치 산업으로 인식하고 복합 천연물 혹은 천연물 유래 화합물을 이용한 저분자 신약 개발에 주력하고 있음
- CCC는 1940년대부터 Lyman C. Craig를 중심으로 천연물 분리에 있어서 획기적인 기술로 주목을 받기 시작했으며, 그 후 현대적인 CCC 기법은 1970년 이후 Yoichiro Ito를 중심으로 시작되어 현재까지 이를 이용한 다양한 연구가 수행되고 있으며, 이후 HSCCC의 개발로 신속한 분리가 가능하여 천연물 분리정제에 있어서 많은 장점을 가짐. CCC를 응용한 연구와 관련된 논문은 2008년 기준 180건에 이르며 지속적으로 증가 추세를 보여 해당기술의 가능성을 확인할 수 있음
- Electronic circular dichroism(ECD)를 포함한 chiroptical spectroscopy 분야에 많은 발전이 있었고, 특히 vibrational spectroscopy 분야에 많은 연구가 진행됨에 따라 vibrational circular dichroism(VCD)를 이용한 절대입체구조의 결정은 기존 방법의 문제점인 구조적 제한성, 물리적 상태 등에 제한을 받지 않고 절대입체구조를 결정. VCD방법은 최근 몇 년 전에 도입되어 정립단계에 있는 기술로 전 세계적으로 관련논문이 극소수이며 국내 천연물, 유기화학 및 약학 관련 연구자 및 논문이 전무하여 VCD 기술 도입 및 연구가 시급한 상황임
- 체계적인 해양생물을 대상으로 한 연구는 식물 등 육상 생물계에 대한 연구에 비해 상당히 늦은 1970년대 중반에 시작 되었으며 약 2500여종의 새로운 물질 1977-1987년 사이에 이 해양생물로 부터 분리된바 있으며 이는 해양생물체가 주요한 신물질의 보고로서 가치고 가지고 있음을 보여주는 증거라 볼 수 있음
- 해양유래의 천연물은 그 구조가 육상에서 분리되는 물질과 상이한 경우가 많음으로 신약 스크리닝시 중요한 요소로 인식되는 분자구조의 다양성 측면에서 장점을 지니고 있다고 판

단됨. 양극해 지역에 서식하는 해양생물은 위에서 언급한 해양생물자원으로서 가지는 고유
의 특징에 추가하여 양극해 지역의 독특한 극한환경 및 생태환경이 이 지역에 서식하는 해
양생물의 이차대사물질 생합성 과정에 영향을 유발했을 것으로 예상되므로 매우 독특한 생
물자원으로 인식될 수 있음

- 다양한 생물 종은 신약개발의 보고이므로 기초자원으로서 생물다양성의 경제적 가치는 날
이 갈수록 높아지고 있으며, 오늘날 사용하고 있는 약물의 50% 정도는 천연물에서 유래한
것임. 선진국에서는 이미 전세계에 분포하는 자원식물에 대한 경제적 효용가치를 평가하여
보다 다양한 식물 종의 확보에 주력하고 있으며, 이들로부터 신기능성의 약품 소재를 분리
생산하는 체계적인 개발 정책을 펼치고 있음
- 1966년 NOAA (National Oceanic and Atmospheric Administration) 산하에 National Sea
Grant College Program을 시작하여 29개 주 또는 지역의 50여개 대학연구진에 program을
개발하여 연구투자를 하였음. 이러한 program의 실시결과 해양자원의 효율적인 이용 및 개
발을 위한 연구와 교육이 수행되었음. 최근에는 단독연구보다는 관련분야의 여러 연구팀의
협동과제를 중점적으로 지원하여 서로 보완적인 학문분야의 interdisciplinary research를 지
향하고 있음
- NCI를 중심으로 항암물질, 항바이러스물질을 탐색하여 개발하고자 하는 체계적인 연구가
각 대학과 기업체의 협동연구로 활발히 이루어지고 있으며 National Sea Grant College
Program이 기초연구에 중점을 두는 반면 NCI의 지원연구는 제약기업도 참여 하여 천연활
성성분의 이용 및 개발에 중점을 둔 응용연구의 성격이 짙음
- Marine Biotechnology Center of University of California (Santa Babara), Harbor Branch
Oceanographic Institution, Scripps Institution of Oceanography, Woods Hole
Oceanographic Institute 등의 연구기관에서도 해양생물로부터 식품, 의약품 등의 생산에
사용될 수 있는 신기술개발을 수행하고 있음
- 극지 연구는 현재 선진국들을 중심으로 (영국, 미국, 독일 등) 대규모의 다양한 연구들이 수
행되고 있으며, 정부 주도 및 기업체 차원에서의 연구 자금 투자가 이루어져 여러 측면에서
방대한 연구결과를 생산하고 있음
- 극지연구자들은 주기적으로 “국제극지의 해 (IPY)” 프로그램을 이용하여 극지 뿐 아니라
전 지구적 환경 변화 관련 연구를 수행한다. 이들 프로젝트들 중 상당수는 환경생태 및 생
물 관련 연구에 집중되어 있으며, 극지환경 적응에 필요한 생리·생태적 뿐만 아니라 생화학
및 분자생물학적 적응 기작을 밝히고, 극지의 환경 변화에 대한 생물들의 반응과 스트레스
등을 연구하는 것이 중요한 주제임
- 극지 온난화로 인해 발생할 수 있는 환경변화에 따라 나타나는 생물체의 변화 및 생화학적,
대사학적 변화에 대한 연구는 국제적으로도 미진한 수준에 있음
- 비만은 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 암과 밀접하게 연관된 질병임. CAPE는 여러 가지 식물과
프로폴리스에서 발견되는 물질인데, 항염증, 면역조절, 세포면역, 비만세포로의 분화 억제
효능이 있음. CAPE 유도체를 합성하고 췌장 리파제, 지질 흡수, 3T3-L1세포의 비만세포로
의 분화에 대한 영향을 조사함 (Imai *et al.*, 2015)
- Vancomycin에 의해 유도된 췌장 손상을 CAPE가 방지하는 것을 밝힘. 즉, 췌장의 Serum

alkaline phosphatase (ALP), amylase, γ -glutamyl transferase (GGT), lipase 활성을 측정
한 결과, CAPE가 췌장 손상을 방지하는 것을 밝힘 (Koyu *et al.*, 2016)

- DHA는 여러 가지 생리활성을 갖는 중요한 물질이지만 보관 과정에서 쉽게 산화되는 등 안정성이 떨어짐. 리파제를 이용해서 DHA-vanillyl ester를 생산함으로써 항산화활성을 증가시킴. 실험용 쥐에 DHA-VE를 먹이로 주면 적혈구와 뇌조직에서 DHA 함량이 증가됨을 확인하였고, in vitro 실험에서 DHA-VE에 의해서 A β 를 처리한 rat primary neuron의 생존이 증가됨을 밝혔음 (Roby *et al.*, 2015a)
- DHA-VE를 DHA-EE와 vanillyl alcohol를 사용해서 합성한 후, 장기간 보관하면서 산화되는 정도를 측정해서 비교함. 즉, conjugated diene 및 FTIR 측정을 통해 확인한 결과, DHA-VE가 DHA-EE 보다 산화에 대해 훨씬 안정함을 밝혔음 (Roby *et al.*, 2015b)

제 6 장 참고문헌

- 극지연구소 쇄빙선운영팀 (2011) 2010/2011년 쇄빙연구선 [아라온] 남극항해 활동보고서. 극지연구소.
- 노경태 외 (2002) 국가기술지도:비전 II 건강한 생명사회 구현 제2권. p.277-380.
- 신종현 외 (1991) 해양 천연물 연구를 위한 중장기 계획수립. 한국해양연구소.
- 신희재 (2010) 바다, 신약의 보물창고. 지성사.
- 진동민, 박영일, 이용희, 서현교, 최선웅 (2010) 극지 관련 국제기구 과학이슈 분석 및 대응방안 도출. 교육과학기술부.
- 한국보건산업진흥원 (2002) 약물유전체연구개발사업을 위한 사전기획연구. 보건복지부.
- 홍성민 외 (2009) 대륙기지 활용 정책 기획연구 보고서. 극지연구소.
- 홍재상, 이진환, 임현식, 강창근, 한경호 (2008) 해양생물학 6판: 생태학적 접근. 라이프사이언스 p.197-204.
- Cho EH, Hun S, Seo JY, Kang ES, Cho D, Kim DW(2015) A system for cryopreservation of rare red blood cell units; right time to start. Kor J Blood Transfusion. 26(3): 323-325.
- Cutignano A, Moles J, Avila C, Fontana A. (2015) Granuloside, A Unique Linear Homosesterterpene from the Antarctic Nudibranch *Charcotia granulosa*. J Nat Prod. 78(7): 1761-1764.
- De Witt HH (1970) The character of the midwater fish fauna of the Ross Sea, Antarctica. In: Antarctic Ecology Vol I (ed) Holgate MW, Academic Press, New York, pp. 1-10.
- Faranda FM, Guglielmo L, and Povero P (1997) Ross Sea marginal ice zone ecology: data report part I. Italian National Programme for Antarctic Research.
- Faranda FM, Guglielmo L, and Lanora A (2000) Ross Sea ecology. Springer p.107-120.
- Figueroa L, Jimenez C, Rodriguez J, Areche C, Chavez R, Henriquez M, de la Cruz M, Diaz C, Segade Y, Vaca I. (2015) 3-Nitroasteric Acid Derivatives from an Antarctic Sponge-Derived *Pseudogymnoascus* sp. Fungus. J Nat Prod. 78(4): 919-923.
- Ghigliotti L, Pisano E, Carlig E, Kim JH, Choi T, Vacchi M. (2015). Towards an all year round monitoring the Antarctic silverfish nursery area in the Ross Sea. Commission for the Conservation of Antarctic Marine Living Resources. WG-FSA-15/58
- Giraldo C, Cherel Y, Vallet C, Mayzaud P, Tavernier E, Moteki M, Hosie Graham and Koubbi P (2011) Ontogenic changes in the feeding ecology of the early life stages of the Antarctic silverfish (*Pleuragramma antarcticum*) documented by stable isotopes and diet analysis in the Dumont d'Urville Sea (East Antarctica) Polar Science 5:252-263.

- Granata A, Guglielmo L, Greco S, Vacchi M, Sidoti O, Zagami G, Lamesa M (2000) Spatial distribution and feeding habits of larval and juvenile *Pleuragramma Antarcticum* in the Western Ross Sea (Antarctica). In: Ross Sea Ecology. (eds) F.M. Faranda, L. Guglielmo and A. Ianora, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp. 369–393.
- Imai M, Kumaoka T, Hosaka M, Sato Y, Li C, Sudoh M, Tamada Y, Yokoe H, Saito S, Tsubuki M, Takahashi N. (2015) Inhibitory effects of hydroxylated innaomyl esters on lipid absorption and accumulation. *Bioorg Med Chem.* 23(13): 3788–3795.
- Kim RO, Rhee JS, Won EJ, Lee KW, Kang CM, Lee YM and Lee JS (2011) Ultraviolet B retards growth, induces oxidative stress, and modulates DNA repair-related gene and heat shock protein gene expression in the monogonont rotifer, *Brachionus* sp. *Aquat. Toxicol.* 101:529–539.
- Koyu A, Gokalp O, Gumral N, Oktem F, Karahan N, Yilmaz N, Saygin M. (2016) Impact of caffeic acid phenethyl ester treatment on vancomycin-induced pancreatic damage in rats. *Toxicol Ind Health.* (2016) 32: 306–312.
- Kumar CG, Malik RK, Tiwari MP (1998). Novel enzyme-based detergents: An Indian perspective. *Curr. Sci.* 75: 1312–1318.
- Novozymes report (2006). <http://www.novozymes.com/en/MainStructure/AboutUs/Positions/Enzymes+produced+by+GMMs.htm> (Accessed on December 2009).
- Roby, MH, Allouche A, Dahdou L, De Castro VC, Alves da Silva PH, Targino BN, Huguet M, Paris C, Chretien F, Gueant RM, Desobry S, Oster T, Humeau C. (2015a) *Food Chem.* 171:397–404.
- Roby, MH, De Castro VC, Targino BN, Alves Da Silva PH, Mangavel C, Chretien F, Humeau C, Desobry S. (2015b) *Food Chem.* 169:41–48.
- Trepos R, Cervin G, Hellio C, Pavia H, Stensen W, Stensvag K, Svendsen JS, Haug T, Svenson J. (2014) Antifouling Compounds from the Sub-Arctic Ascidian *Synoicum pulmonaria*: Synoxazolidinones A and C, Pulmonarins A and B, and Synthetic Analogues. *J Nat Prod.* 77(9): 2105–2113.
- von Salm JL, Witowski CG, Fleeman RM, McClintock JB, Amsler CD, Shaw LN, Baker BJ. (2016) Darwinolide, a New Diterpene Scaffold That Inhibits Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilm from the Antarctic Sponge *Dendrilla membranosa*. *Org Lett. Epub.*
- Wang J, Wei X, Qin X, Tian X, Liao L, Li K, Zhou X, Yang X, Wang F, 코뿔 T, Tu Z, Chen B, Liu Y. (2015) Antiviral Meroterpenoids Produced by the Antarctic Fungus *Aspergillus ochraceopetaliformis* SCSIO 05702. *J Nat Prod.* 79(1): 59–65.
- Yang SO, Shin YS, Hyun SH, Cho S, Bang KH, Lee D, Choi SH, and Choi HK (2011) NMR-based metabolic profiling and differentiation of ginseng roots according to cultivation ages. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 58 (25):19–26.

Zhou H, Li L, Wang W, Che Q, Li D, Gu Q, Zhu T. (2015) Chrodrimanins I and J from the Antarctic Moss-Derived Fungus *Penicillium funiculosum* GWT2-24. J Nat Prod. 78(6): 1442-1445.

http://english.scsio.cas.cn/rh/rp/201408/t20140818_125920.html

http://news.khan.co.kr/kh_news/khan_art_view.html?artid=201602021652445&code=900303

<http://ribb.org.np/>

<http://www.nsc.ru/sbras/db/dep.phtml?3+7+eng>

<http://www.yonhapnews.co.kr/bulletin/2016/02/19/0200000000AKR20160219115400014.HTML?0e189898>

(국내 과제용)

주 의

1. 이 보고서는 극지연구소에서 수행한 기본연구사업의 연구결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 발표할 때에는 반드시 극지연구소에서 수행한 기본연구사업의 연구결과임을 밝혀야 합니다.
3. 국가과학기술 기밀유지에 필요한 내용은 대외적으로 발표 또는 공개하여서는 안 됩니다.