

과제
번호

양
극
해

미
래
자
원

탐
사

및

활
용
기
술

개
발

최
종
보
고
서

2016

한국해양과학기술진흥원
해양수산부

양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발
(Korea-Polar Ocean Development)

보안과제(), 일반과제(o) / 공개(), 비공개(o)
극지 및 대양과학 연구 최종보고서

BSPM15050-093-3

양극해 미래자원 탐사 및
활용기술 개발
최종보고서

2016. 07. 15.

주관연구기관 / 한국해양연구원 부설
극지연구소
협동연구기관 / 성균관대학교

해양수산부
(전문기관) 한국해양과학기술진흥원

제 출 문

해양수산부 장관 귀하

이 보고서를 "양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발" 과제의 보고서로 제출합니다.

2016. 07. 15

주관연구기관명 : 한국해양과학기술원 부설
극지연구소

주관연구책임자 : 임정한

연구원 : 김일찬, 한세종, 윤의중

" : 이흥금, 김상희, 김지희

" : 최한구, 김덕규, 김한우

" : 김성진, 강필성, 박하주

" : 김태경, 송진행, 김민주

" : 김정은, 홍주미, 박경민

" : 위아람, 김려옥, 김성희

등

위탁연구기관명 및 책임자

: 성균관대학교 조동규

: 성균관대학교 표석능

: 원광대학교 오현철

: 신라대학교 손제학

: 한양대학교 정희경

: 연세대학교 김응빈

: 연세대학교 구본훈

협동연구기관명 및 책임자

: 성균관대학교 이재성

협동위탁연구기관명 및 책임자

: 고려대학교 이동호

보고서 요약서

과제고유번호	20110198	해 당 단 계 연 구 기 간	2011.12.29. ~ 2015.05.31	단 계 구 분	1단계/1단계	
연 구 사 업 명	중 사 업 명	극지 및 대양과학 연구				
	세부사업명	-				
연 구 과 제 명	대 과 제 명	양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발				
	세부과제명	-				
연 구 책 임 자	임정한	해당단계 참 여 연구원수	총 : 116명 내부 : 37명 외부 : 79명	해당단계 연 구 비	정부 : 7,152,000천원 기업 : 천원 계 : 7,152,000천원	
		총연구기간 참 여 연구원수	총 : 116명 내부 : 37명 외부 : 79명	총연구비	정부 : 7,152,000천원 기업 : 천원 계 : 7,152,000천원	
연구기관명 및 소 속 부 서 명	한국해양연구원 부설 극지연구소 극지생명과학연구부		참여기업명	-		
국제공동연구	상대국명 : 이탈리아		상대국연구기관명 : MNA/Genova Uni.			
위 탁 연 구	연구기관명 : 성균관대학교 외 6		연구책임자 : 표석능 외 8			
요약(연구결과를 중심으로 개조식 500자 이내)			보고서면수	XXX		
양극해는 지구상 가장 독특한 해양환경을 가지는 해양으로 2,000만년 이상 고립된 혹독한 환경에 적응한 해양생물의 서식처이다. 본 과제는 고도의 경제적 가치를 가 지는 양극해 해양생물을 탐색하고 유용한 바이오신소재를 개발하는 연구사업으로 국 가생물공학산업에 기여하고자 한다. ▷ 양극해 해양생물 탐사 - 쇄빙연구선 “아라온”을 활용한 양극해 해양생물 탐사 - 남극해 해양생물 공동연구를 통한 기지 간 협력체계 구축 ▷ 양극해 해양생물 유래 대사체 활용 가치 규명 - MS 기반 대사체 라이브러리 구축 - 신규 대사체 탐색 및 물질 특성 규명(의약소재 및 산업소재) - 신규 대사체 정밀활성 규명 ▷ 대사체 생성경로(Metabolic flow) 분석						
색 인 어 (각 5개 이상)	한 글	양극해	해양생물	대사체	MS-라이브러리	바이오신소재
	영 어	Bi-polar ocean	Marine organisms	Metabolites	MS-Library	Bio-materials

요 약 문

I. 제 목

양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발

II. 연구개발의 목적 및 필요성

III. 연구개발의 내용 및 범위

IV. 연구개발결과

V. 연구개발결과의 활용계획



SUMMARY

(영문요약문)



CONTENTS

(영문목차)



목 차

제1장 연구개발과제의 개요

(연구개발의 목적, 필요성 및 범위 등을 기술)

제2장 국내외 기술개발 현황

(국내·외 관련분야에 대한 기술개발현황과 연구결과가 국내·외 기술개발현황에서 차지하는 위치 등을 기술)

제3장 연구개발수행 내용 및 결과

(이론적, 실험적 접근방법, 연구내용, 연구결과를 기술)

제4장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도

(연도별 연구목표 및 평가착안점에 입각한 연구개발목표의 달성도 및 관련분야의 기술발전예의 기여도 등을 기술)

제5장 연구개발결과의 활용계획

(추가연구의 필요성, 타연구에의 응용, 기업화 추진방안을 기술)

*연구기획사업 등 사업별 특성에 따라 목차는 변경 가능함

제6장 연구개발과정에서 수집한 해외과학기술정보

제7장 참고문헌

(보고서 작성시 인용된 모든 참고 문헌을 열거)

제 1 장 연구개발과제의 개요



제 1 장 연구개발과제의 개요

제 1 절 연구개발의 개요

1. 연구개발의 목적

- 쇄빙연구선 “아라온”을 활용한 미개발된 양극해 해양생물 탐사와 대사체 분석을 통하여 양극해 해양생물 보전가치 규명 및 활용기반을 구축하여 차세대 국가 성장동력을 창출한다.
- 양극해 해양생물 탐사 및 기지 간 협력체계 구축
 - 양극해 해양생물 유래 대사체 활용기술 개발
 - 대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악



Fig. 1-1. Summary of K-POD project.

2. 연구개발 배경

가. 양극해 해양생물 탐사의 중요성

- (1) 해양은 지구표면의 2/3을 차지하고 있으며, 최대 1억 종으로 추정되는 해양생물의 서식처로 인류의 공동자원으로 인식되고 있다.
- (2) 지구의 양극에 위치한 남·북극해는 일 년 동안 해빙에 덮여 있는 지구상에서 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 해양생태계를 형성하여 다양한 생물종이 서식하고 있다.
- (3) 신규 바이오소재는 생물중심의 연구가 필수적이며, 육상-중온성 생물기원의 대사체는 현재 연구가 상당부분 진행이 되어 신규 대사체의 발굴이 어려우며, 양극해 해양생물 유래 대사체는 생물 다양성과 대사체 신규성이 보존되어 다양한 신규 생물공학 소재로 활용이 가능하다.
- (4) 21세기 경제 주역은 생명공학산업으로 예상되며, 소재산업의 개발로 양극해 해양생물과 같이 극한환경 적응생물에서 유래한 특유의 생체기능 대사체는 국가생명공학산업에 필요한 신소재를 제공해 줄 수 있을 것으로 기대된다.

나. 세계적인 유용 생물자원에 대한 선점 확보경쟁이 심화됨에 따라 국가차원의 생물자원 확보가 필수적이다.

- (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 증가되고 있다.
- (2) 유엔해양법협약(UNCLOS)은 자국의 관할권 영역의 해양생물자원 관리와 공해권의 자원개발에 대한 규제를 강화하고, 2012년부터 “국제식물신품종보호협약”(UPOV)에 따른 효력이 해양식물에 까지 영향을 미치고 있다.
- (3) 세계 각국은 극지생물을 미래자원으로 인식하고 활용을 위한 자원 평가 및 기초 원천기술 개발에 주력하고 있으며, CBD 및 ABS에 따른 전 세계 생물자

원 이용의 한계를 극복하기 위하여, 영토지배권이 없는 양극해의 생물자원 확보가 장기적인 미래 국가이익에 중요함을 인식하고 있다(진동민 외 2010).

다. 국가차원의 극지연구 인프라인 쉐빙연구선 “아라온” 및 “장보고기지” 구축에 따른 양극해 해양생물 연구의 활성화한다.

- (1) 2009년 건조된 쉐빙연구선 “아라온”을 이용하여 미개척지인 양극해로 접근이 가능해짐에 따라, 독자적인 양극해 해양생물 연구 인프라를 구축하고 양극해 고유생물의 보존가치를 이해하여 국가 생물공학 산업에 기여한다(극지연구소 쉐빙선운영팀, 2011).
- (2) 2014년 Terra Nova Bay (TNB)에 남극 제2기지인 “장보고기지” 건설에 따라 기지 활용도의 극대화 및 독자적인 생물자원 활용연구를 진행할 수 있는 기반시설이 구축 예정됨에 따라 남극 해양생물자원의 연구거점이 확보가 예상된다.
- (3) 남극 어류자원의 주요한 먹이생물인 남극은어(*Pleuragramma antarcticum*)의 생활사별 생육환경과 생태계 조사를 통하여 이탈리아 등 남극 로스해 주변 기지와의 국제협력 인프라 활용 및 연구 성과를 극대화하고 기지 간 협력을 통한 장보고기지 건설에 기여한다.
- (4) 기지 간 협력체계 구축을 위하여 기존에 이탈리아가 구축한 생물 다양성 자료(MACISTE-ICE, Marine Coastal Information System)와 연계, 극지연구소의 “한국극지자료센터(KPDC)”를 활용하여 로스해 연안의 생물 다양성 자료 확충 및 SCAR-MarBIN (SCAR-Marine Biodiversity Information Network)에 기여한다.

라. 극지연구 인프라를 활용한 독자적인 양극해 해양생물 유래 대사체 다양성을 확보하고 활용연구 기반구축을 통하여 국가생명과학산업에 기여한다

- (1) 쉐빙연구선 “아라온”을 이용하여 극한환경에 적응된 양극해 해양생물을 탐사하고, 확보된 해양생물의 세포 / 배양체 / 배양전환체 등은 극지생물공학 연구의 원천소재로 이용한다.
- (2) 양극해 해양생물 생명현상 관련 대사체 기능연구를 통하여 국내 생명공학산업에 원천기반 지식 및 기술을 제공한다.

- (3) 양극해 해양생물에 기초한 생물공학적 기술개발과 해양생물 유래 대사체의 산업적 이용기술을 확보하고 산업적 가치가 내재된 신규 바이오소재를 개발하여 국가 경쟁력 강화 및 선진국의 기술개발 압력에 대응한다.
- (4) 극한환경에 적응·진화한 독특한 극지 해양생물은 적응기작의 이해, 바이오소재 개발 및 해양 생태환경에 대한 기초자료로 그 활용가치가 매우 크며, 국가차원의 독자적인 ‘극지바이오’ 연구를 위하여 미답지 극지 해양생물의 탐사기술 개발, 종 다양성 확보, 생물공학적 응용기술 개발 등의 종합적인 연구 시스템 확보가 시급하다.
- (5) 극지연구소는 과거 20년간 극지생물의 다양성 및 활용연구를 진행하여 국가 및 남극 국제사회에 기여하여 왔으며, 쇄빙연구선 “아라온” 과 향후 2014년 “장보고기지” 건설에 따른 독자적인 연구 인프라 구축을 통하여 효율적인 극지바이오 연구를 수행하고자 한다(홍성민 외, 2009).

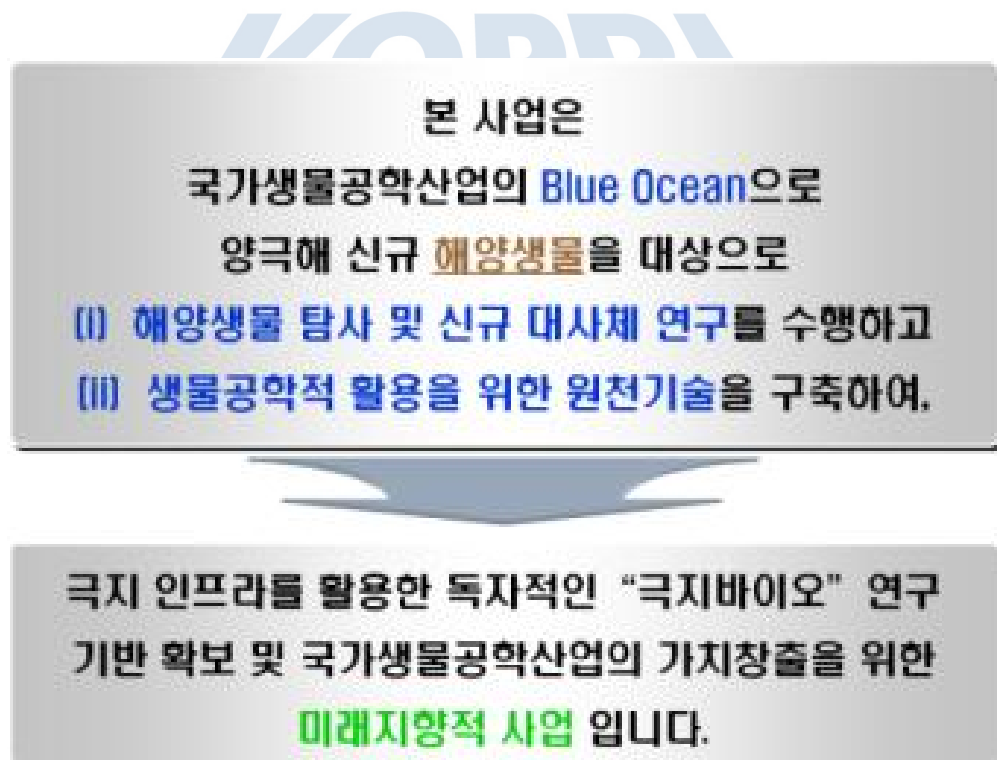


Fig. 1-2. Flow diagram of K-POD projects

3. 연구개발 기술의 경제적, 상업적 중요성 및 연구개발의 필요성

가. 기술적 측면에서의 연구개발 중요성

- 마지막 자원의 보고로 알려진 양극해 미답지 생물탐사를 통하여 해양생물 탐사 및 활용을 위한 원천기술을 확보하고, 신약 및 산업용소재 개발을 위한 신규 대사체를 발굴하여 2020년 바이오 경제시대를 대비한 국가차원의 전략적 연구가 시급히 진행되어야한다.

- (1) 남극해는 과학적 연구만으로 그 활동이 제한되고 있는 지역으로, 세계적인 주요 연구방향은 해양생물 중 다양성 파악과 이들의 보존가치를 규명하는 것으로 국제적 협력연구가 매우 중요하다.
- (2) 극한환경에 적응·진화한 독특한 극지 해양생물은 적응기작의 이해, 바이오소재 개발 및 해양 생태환경에 대한 기초자료로 그 활용가치가 매우 크다.
- (3) 국가차원의 독자적인 ‘극지바이오’ 연구를 위하여 미답지 극지 해양생물의 탐사기술 개발, 종 다양성 확보, 생물공학적 응용기술 개발 등의 종합적인 연구 시스템 확보가 시급하다.
- (4) 국제적으로 해양 생물자원을 선점하기 위한 경쟁이 치열해 지는 상황에서 쇄빙연구선 ‘아라온’ 과 2014년에 건설된 남극 장보고과학기지 등의 극지연구 인프라를 활용한 연구기반을 확보한다.
- (5) 확보된 양극해 해양생물의 세포, 배양체, 배양전환체 등은 생물공학 연구의 원천소재로 활용한다.
- (6) 남극 로스해에서 위도에 따른 환경구배와 남극환경변화로 인한 해양생태계 변동에 따른 주요 종(key species)의 생활사와 분포 변화는 남극생태계를 이해하는데 핵심적 요소이다.

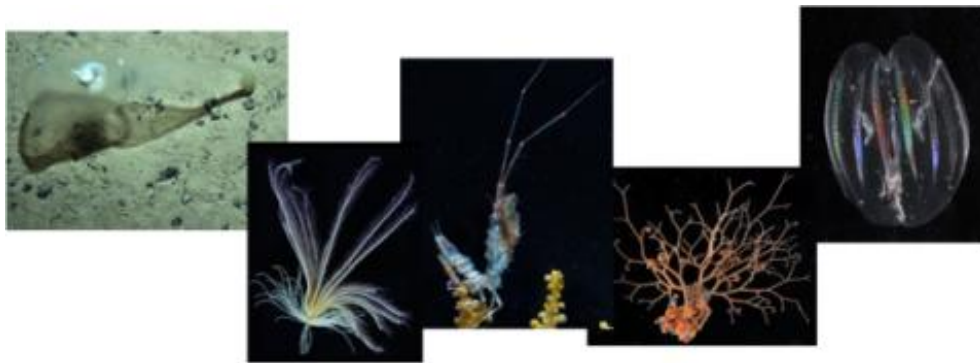


Fig. 1-3. New marine organisms of Ross Sea

나. 경제산업적 측면에서의 연구개발 중요성

- 21세기 경제성장의 주역은 생명공학산업으로 예상되고 있으며, 생명공학산업의 성장은 신규 바이오소재의 개발임. 극한환경에 적응하여 생명현상을 유지하는 양극해 해양생물의 생명기능은 원천적인 유전자원이며 생물공학산업의 유용한 소재로 고도의 경제적 가치를 제공한다.

- (1) 국제적인 생물다양성 국제협약(CBD, ABS 등)에 연계하여 향후 예측가능한 양극해 해양생물 다양성에 대한 국가차원의 대응과 국가 생물공학산업 발전을 위하여 양극해 해양생물에 대한 종합적인 연구시스템 구축한다.
- (2) 극한환경에 적응한 양극해 해양생물의 종 다양성, 대사체 정보, 활용기술 개발은 신규 의약, 산업소재 개발에 필수적이며, 21세기 국가 성장동력인 생물공학산업의 새로운 패러다임으로 그 역할이 가능하다.
- (3) 극지 해양생물 생명현상 관련 대사체 기능 연구를 통하여 산업적 가치가 내재된 생물자원 특허를 보유함으로써 국가 경쟁력을 강화하고 국내 생명공학산업에 원천기반 지식 및 기술을 제공한다.
- (4) 해양기반의 “장보고기지”와 이탈리아 “마리오주켈리기지”를 기반으로 남극해 해양생물에 대한 연구를 수행할 경우, 해양과학연구의 중복을 피하고, 각 국가 간의 연구시너지를 배가한다.

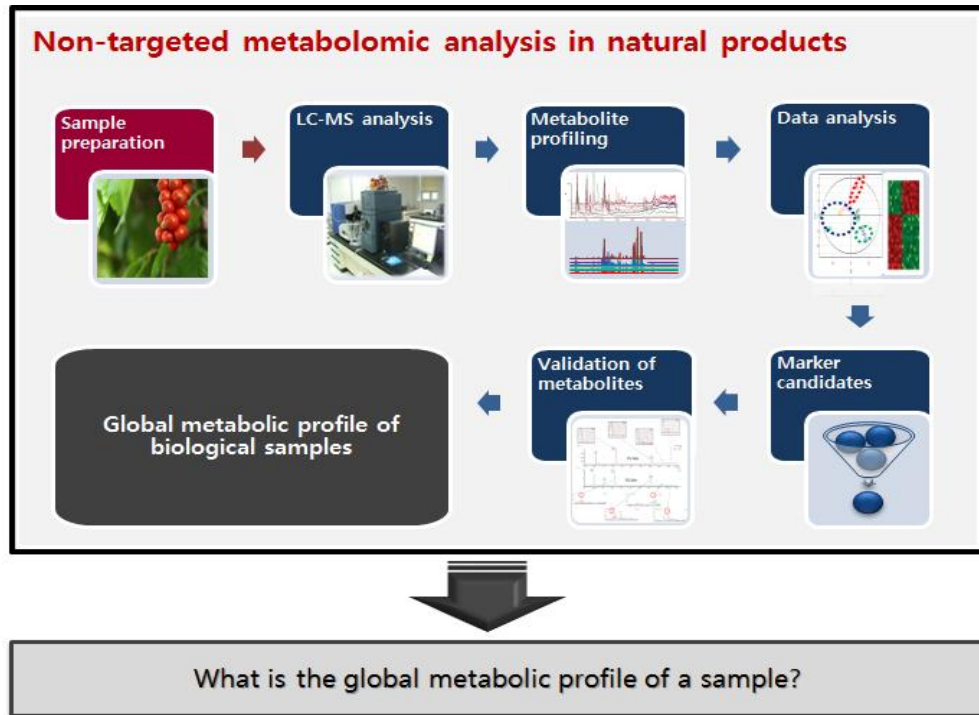


Fig. 1-4. Active substance browsing by non-targeted metabolomic analysis

다. 사회문화적 측면에서의 연구개발 중요성

- 마지막 자원의 보고로 알려진 양극해 미답지 생물탐사를 통하여 해양생물 탐사 및 활용을 위한 원천기술을 확보하고, 신약 및 산업용소재 개발을 위한 신규 대사체를 발굴하여 2020년 바이오 경제시대를 대비한 국가차원의 전략적 연구가 시급히 진행되어야 한다.

- (1) 마지막 자원의 보고로 알려진 극지 해양생물 탐사를 통한 신규 바이오소재를 발굴하여 국민생활 증진에 기여한다.
- (2) SCAR 주도의 ‘Bio-prospecting (생물자원탐사)’에 대응하여 양극해 해양생물을 조기 확보하고 활용연구 선진화를 통한 과학영토 확대 및 범국민 자긍심

고취시킨다.

- (3) 극지 해양생물자원의 보존가치 규명을 통한 국제사회 기여, 국가 생물공학 연구역량 및 산학연 연구네트워크 강화한다.
- (4) 남·북극 영유권 분쟁과 자원개발 시점에 대비하여 적극적인 국가 대응체계 마련을 위한 기초역량 확보한다.
- (5) 로스해에서 해양생물 탐사의 연구 파트너로서 이탈리아 연구 프로그램과의 공조는 후발 진출국인 우리나라의 연구주도권 확보에 유리하다.



Fig. 1-5. "Jang Bogo Station" in Ross Sea

4. 양극해의 특성

가. 극지해(Polar Ocean) 연구활동 지역의 특성

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

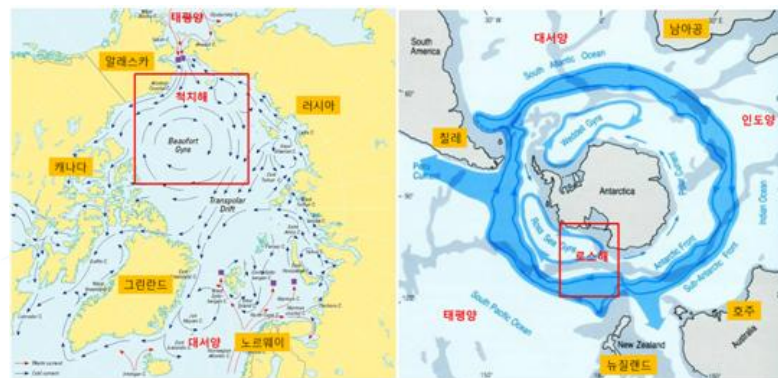


Fig. 1-6. Research areas of Arctic and Antarctic

나. 북극해 (Arctic Ocean)

- (1) 대륙에 둘러싸여 분리된 바다로 태평양과 연결된 Bering Strait와 대서양과 연결되는 프람 해협 Fram Strait 등 2개의 출구만을 가지고 있다.
- (2) 출구는 비교적 수심이 낮고, 북극해분(Arctic Ocean basin)은 넓은 천해 대륙붕으로 둘러싸여 있으며, 중앙해분의 심층수는 다른 대양으로부터 분리되어 있다.
- (3) 순환양식은 캐나다 보포트 환류와 프람 해협을 통해 유라시아 해분을 가로지르는 북극횡단해류가 반시계 방향으로 해류가 구성된다.
- (4) 북극해는 북위 70° 이상의 폐쇄된 지중해성 해양으로 북극해의 플랑크톤은 약한 일주 수직운동을 보이지만 뚜렷한 계절적 수직이동을 나타낸다.

- (5) 북극해를 둘러싸고 있는 육지는 분지 안으로 상당량의 퇴적물을 만드는 대형 하천이 존재하며, 대량의 담수유입은 저염의 성층화된 표층을 형성함
- (6) 극지해 연안의 대부분은 연중 얼음에 덮여 있으므로, 이 지역에 서식하는 저서생물 및 군집은 파랑의 영향을 받지 않으나 얼음에 대한 스트레스를 받으며, 특히 북극해에는 다양한 형태의 해빙의 영향을 받는 얼음 층 아래에 존재한다(정경호 외, 2011).

다. 척치해(Chukchi Sea) / 북극해

- (1) 척치해는 러시아(чук치 자치구)와 미국(알래스카 주) 사이에 위치한 해양으로 베링 해협을 연결하고 베링 해로 통하는 관문으로, 서쪽으로는 브란겔라 섬과 인접해 있고 동쪽으로는 뷰포트 해에 접해 있는 해역이다.

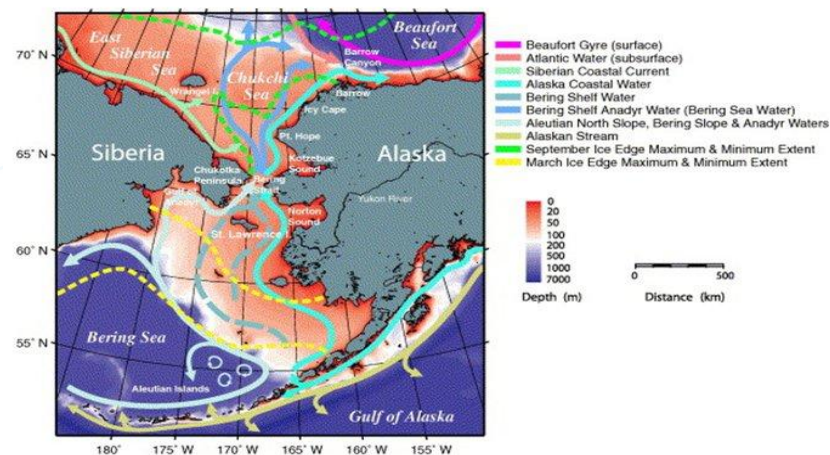


Fig. 1-7. Shaft currents and sea ice distribution in Chukchi Sea

- (1) 척치해는 북태평양과 북극해 사이의 유기물과 수괴를 연결하는 유일한 통로로 다양한 해양성 조류(alage)와 해양동물의 주요 먹이 서식처 중의 하나이다.
- (2) 높은 1차 생산력은 척치해 지역의 2차생산력을 늘리며, Anadyr current를 통하여 베링해의 막대한 동물플랑크톤은 유입은 상위단계의 소요되는 섭식의 대부분을 제공하고 있다.
- (3) 척치해는 수심이 낮아 수층과 저서생물의 교호작용이 뚜렷하여 북극해에서

가장 다양한 저서생물이 존재한다.

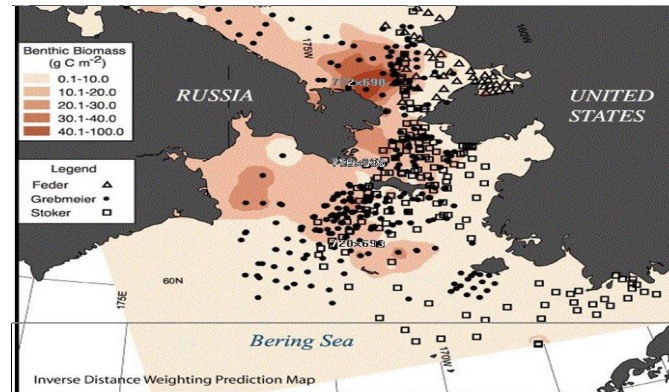


Fig. 1-8. Distribution of benthos in Chukchi Sea and Bering Sea

라. 뷰포트해(Beaufort Sea) / 북극해

- (1) 뷰포트해는 알래스카의 Barrow에서부터 Prince Patrick Island의 남단까지 펼쳐져 있으며, 캐나다 북쪽을 거쳐 Banks Island의 남쪽을 따라 이어져 있다.
- (2) 해양의 넓이는 약 476,000 km²이며, 평균 깊이는 약 1,004 m로 가장 깊은 곳은 약 4,760 m로이며, 캐나다에서 가장 긴 강인 Mackenzie 강을 포함하여 수십 개의 강이 연결되어 있다.
- (3) 뷰포트해는 해양 조류(Sea birds), 고래 및 다양한 북극 해양생물의 주요 서식지이지만, 접근이 쉽지 않아 최근까지 인간의 손길이 비교적 많이 미치지 않은 곳으로, 뷰포트해 만의 독특한 해양생물자원이 보존되어 있을 것으로 예상된다.
- (4) 지난 수년간 북극해역에서 석유와 천연가스 시추가 허용되어 적치해와 뷰포트해 지역에서 거의 7,500백만 에이커 해역의 해양생태계 보존에 막대한 영향을 받고 있다(<http://www.worldatlas.com/aatlas/infopage/beaufortsea.htm>).
- (5) 뷰포트해의 해양생태시스템은 아북극권 기후로 캐나다와 미국의 북알래스카의 해안에 위치한 고위도의 해양환경을 갖고 있다.
- (6) 뷰포트해는 북극의 전형적인 극한 환경으로 북극 기후상태에 따라 계절과 연중 변화가 유도되고, 겨울철에는 얼음에 덮여 빛의 침투가 제한적이나 여름(8 ~ 9월)에 이곳 해양만의 독특하고 광범위한 생물다양성이 형성되어 있다.

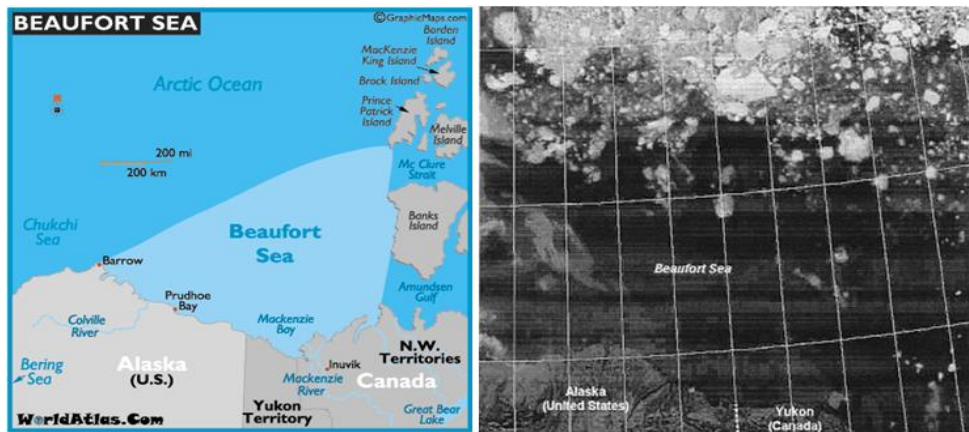


Fig. 1-9. Beaufort Sea and ice melts in summer

- (7) 북극 청어종(*Coregonus autumnalis*), 송어종(*C. nasus*), 밴댕이(*C. sardinella*), 연어종(*Salvelinus malma*) 등을 포함한 약 20여종의 어류가 상업적으로 이용되고 있으며, 여러 해양생물종들이 소회성(anadromous)으로 겨울철에는 담수와 지하수쪽으로 이동하고, 여름철에는 다시 해양에서 서식한다. 이들 종은 만숙성(late maturity)과 복잡한 이동패턴을 통해 북극의 극한환경에 적응 진화한 독특한 생물들이다.
- (8) 미국은 지구기후시스템과 지구 해수순환에 있어 북극해의 중요성을 인식하고, 우즈홀 해양연구소에서 보포트해를 대상으로 해양생태계, 해양생물 자원에 대한 연구를 통하여 생물종 다양성과 해양생태계에 영향을 주는 지구적 진행과정에 대한 연구를 수행한다.

(http://www.eoearth.org/article/Beaufort_Sea_large_marine_ecosystem)

마. 남극해 (Antarctic Ocean)

- (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 형성한다.
- (2) 남극수렴선은 온도와 염분 등 물리적 성질이 차이가 있는 자연적 경계로서, 해빙(Sea ice)이 계절에 따라 얼고 녹기를 되풀이함에 따라 시공간적으로 변화하며, 남위 $50^{\circ} - 60^{\circ}$ 사이를 불규칙하게 이동한다.
- (3) 남극해(Southern ocean)은 아열대 수렴대 (Subtropical Convergence, ca 45°S)

이남 해역으로 전 지구 해양의 20% 점유한다.

- (4) 남극해는 지구시스템의 중요한 일부로서 전지구적 기후변화 과정의 발원지로 기후변화에 민감하게 반응하며, 전지구 대양순환(Meridional overturning circulation)의 원동력인 저층수(Bottom water)의 생성지이다.
- (5) 남극순환해류는 전 지구 해양에서 가장 큰 해류 운송량을 보유(130 Sverdrups)하고 전 지구해양으로 해양수를 공급하는 유일한 해류로 지구 심층수에 막대한 영향을 미친다.

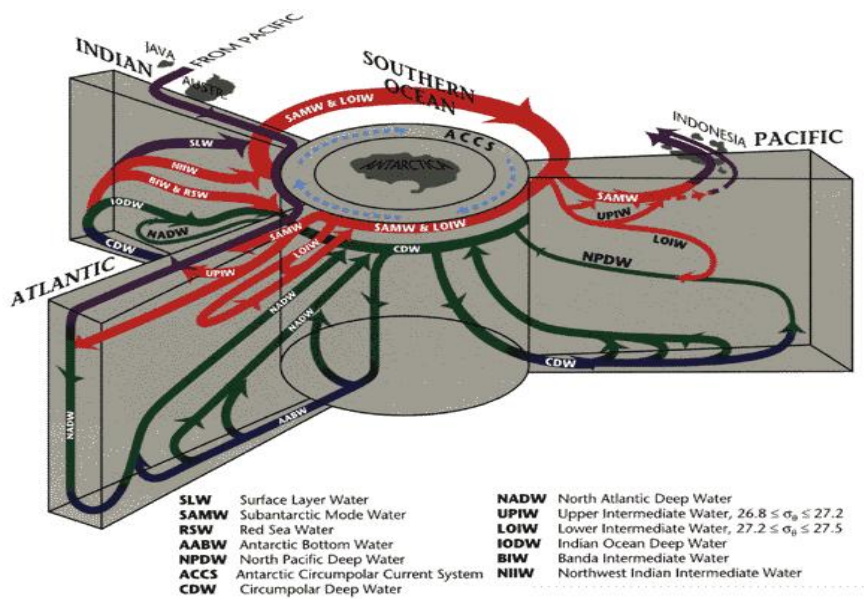


Fig. 1-10. The global ocean circulation associated with the Antarctic Circumpolar Current

- (6) 남극의 해양생태계는 모든 대양과 연결된 중앙의 육지부를 둘러싸고 있는 극 순환고리(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 위치한다.

Table 1-1. Marine animals that dominated in the Polar Sea ice.

해양동물	북극해	남극해
선충류	<i>Theristus melnikovii</i> *, <i>Cryonma tenue</i> *	-
윤충류	<i>Synchaeta hyperbores</i> * <i>Synchaeta tamara</i> *	-
갈고리노벨레복 요각류	<i>Halectininosoma sp.</i> * <i>Harpacticus sp.</i> * <i>Tisbe furcata</i> *	<i>Drescheriella blacialis</i> *
칼라누스 요각류	<i>Pseudocalanus sp.</i> * <i>Calanus glacialis</i> *	<i>Perlabidocera antarctica</i> * / ** <i>Stephos longgipos</i> * / **
카클로프스 요각류	<i>Cyclopine gracilis</i> * <i>Cyclopine schneideri</i> *	-
난바다곤쟁이류	-	<i>Euphausia superba</i> ** <i>Euphausia crystallorophias</i> **
옆새우류	<i>Apherusa glacialis</i> ** <i>Gammarus wiktzkii</i> ** <i>Onismus nansenii</i> ** <i>Ischyrocenus anguipes</i> ** <i>Weyprechtia pinguis</i> **	<i>Paramoera walkeri</i> ** <i>Cheirmonedon fougneri</i> ** <i>Pongeneia antarctica</i> ** <i>Eusirus antarcticus</i> ** <i>Orchomene plebs</i> **
어류	<i>Boeogradus saida</i> ** <i>Archogadus glacialis</i> **	<i>Pagothenia borchgrevinkii</i> **

* : 해빙에서 발견되는 종, ** : 얼음-해수경계면에서 발견되는 종(홍재상 외 2008)

- (7) 해빙의 후생동물은 칼라누스 요각류(*Calanoid copepoda*), 윤충류(*Rotifers*), 와충류(*Turbellarians*), 선충류(*Nematodes*), 갈고리노벨레복 요각류(*Harpacticoid copepods*)와 같은 표영성 종으로 북극해 해빙은 선충류와 윤충류가 우점하고, 남극해 해빙에는 요각류와 와충류가 우점하여 생물다양성에 차이가 큼. 후생동물의 높은 밀도는 해빙의 바닥에서 높게 나타나는데, 다양한 얼음의 구조가 서식처의 형태를 결정한다(Koubbi et al., 2011).
- (8) 얼음과 해수의 경계면은 다양한 구조를 나타내며, 경계면에 따라 상대적인 다양성을 나타내는데, 북극해의 경우, 옆새우류가 우점하나, 남극해의 경우 난바다곤쟁이류(*Euphasia superba*)가 우점하며, 어류는 북극는 북극대구(*Boeogadus saida*)와 빙하대구(*Arctogadus glacialis*)가 얼음의 경계면과 밀접한

관계를 가지며, 남극해는 넓적머리고기(*Pagothenia brochgrevinki*)의 성체/미성체 및 남극 이빨고기(*Dissostichus mawsoni*)가 우점하는 경향이 있어 뚜렷한 차이를 가지고 있다.

바. 로스해 (Ross Sea) / 남극해

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

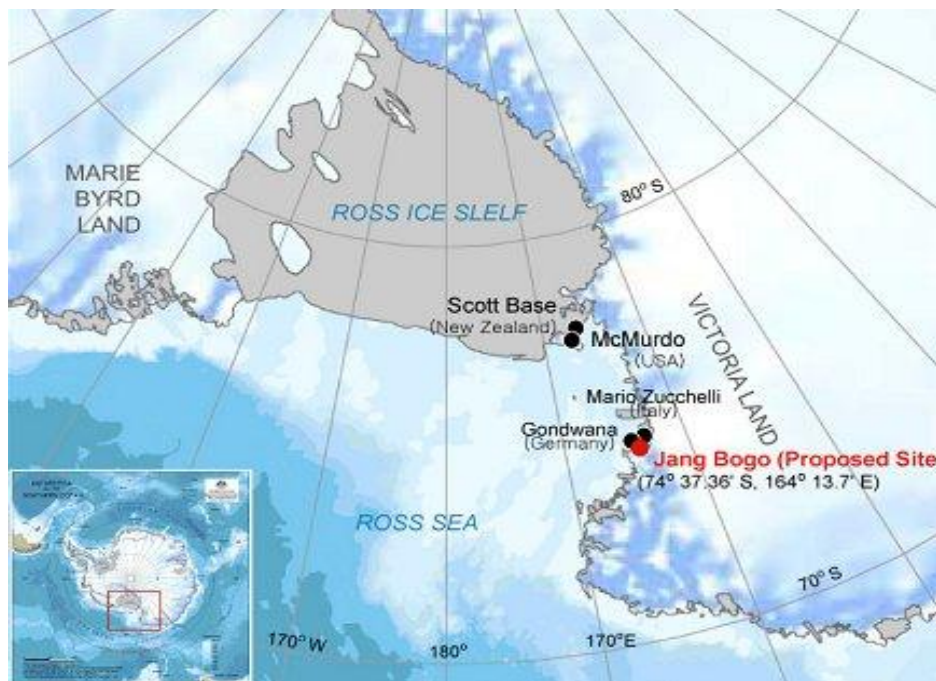


Fig. 1-11. Research Stations in Ross Sea

- (2) 대부분 수심 1,000미터 이하로 얕은 곳이 많고 대륙붕이 발달해 있으며, 대략 960,000만km²의 해수면적을 가지고 있다.
- (3) 로스해는 웨델해와 함께 남극의 심층수 형성지역의 하나임. 심층수 형성과전 지구 기후변화의 결과로 가장 빠르게 염분농도가 낮아지고 있음. 로스해 지역에서 남극해빙의 확장이 10% 증가한 반면, 남극 반도의 서쪽에서의 지역적인 해빙 감소는 광범위한 영향을 미친다.
- (4) 로스해는 심층수의 용승을 동반하는 시계방향의 거대한 소용돌이를 일으키는

편동풍의 영향을 강하게 받고, 표면해류는 대체로 빙붕의 정면을 따라 서쪽으로 흐른 뒤, 빅토리아랜드를 따라 북쪽으로 흐른다.

- (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 있다(De Witt, 1970).
- (6) 로스해의 대륙붕은 독특한 생육환경으로 대표됨. 이 지역의 먹이망은 계절적으로 형성되는 수많은 개수역(polynya)과 광범위한 빙붕으로 인해 남극해의 다른 지역과는 상당히 다른 양상을 보인다(Granata et al., 2000).
- (7) 로스해 연안은 다양한 빙권(빙상, 빙하, 빙붕, 빙설), 지권(남극횡단산맥), 수권(로스해)으로의 접근이 가능하여 남극지역에 대한 이해를 위하여 다양한 연구수행이 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 중요하다(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 구분된다(Giraldo et al., 2011).

사. 남극제2과학기지 “장보고기지” / 남극해

- (1) 남극 로스해 테라노바 만의 해안지역인 케이프 뫼비우스(Cape Möbius)에서 북쪽으로 약 1 km 떨어진 곳(74° 37.4' S / 164° 13.7' E)에 건설되었다.
- (2) 테라노바베이는 개수역(polynya)이 생성되는 지역이므로 주변의 빙붕, 해빙, 개수역의 계절적 변화와 연안 생태계의 영향을 모니터링하는 것은 지구 환경 변화와 생태계의 영향을 연구하는데 매우 중요하다.

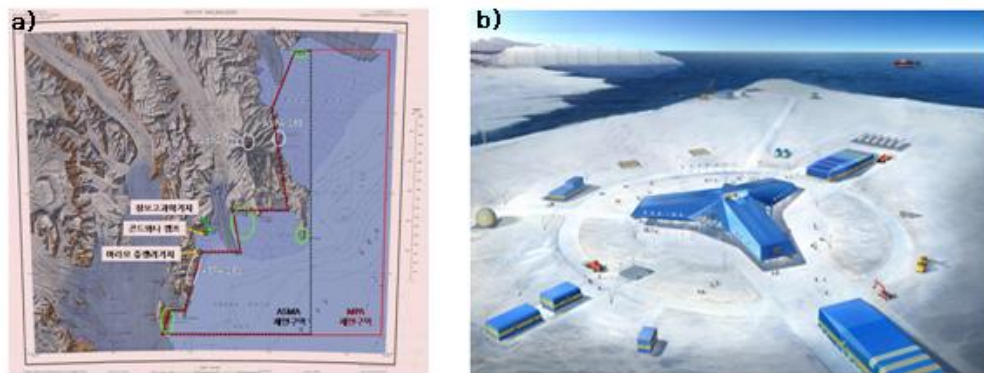


Fig. 1-12. Special Protected Areas Status of the Ross Sea region (a) & Jang Bogo station (b)

- (3) 전 지구 기후변화의 결과 심층수 형성 속도가 달라져 가장 빠르게 염분농도가 낮아지고 있으며, 로스 해의 염분감소는 전 지구적 규모의 해수순환에 큰 영향을 미칠 것으로 예상되는데, 서남극 빙상의 융빙도 그 원인 중 하나로 지목되고 있다.
- (4) 장보고기지는 인근 약 10 km 거리에 이탈리아의 남극연구프로그램(PNRA)이 1986년부터 운영하고 있는 마리오 슈켈리기지와 약 1 km 거리에는 독일 지질연구소에서 운영하는 콘드와나기지가 하계 캠프로 운영되고 있다.
- (5) 장보고기지 인근에는 펭귄 및 해양조류, 해표류 등의 동물상과 저서 생물상이 풍부하여 남극특별보호구역(ASPAs) 161과 165가 설정되어 이탈리아에 의해 관리되고 있으며, 기지 건설지로부터 북동쪽으로 약 30 km에 위치한 멜버른 화산은 화산지대의 독특한 식물 상 보존을 위해 ASPA 118이 지정되어 뉴질랜드가 관리하고 있다.
- (6) 이탈리아는 1년 후 2010년 제33차 ATCM에 CCAMLR에서 계획하고 있는 로스 해 서쪽 일대의 해양보호구역(Marine Protected Area, MPA) 추진 이전에 우선적으로 테라노바만과 우드만을 포함한 지역을 해양보호구역으로 추진할 것을 제안하는 IP 45를 제출하였다(김지희, 2011).
- (7) “장보고기지”는 다양한 해양조류 및 포유류, 풍부한 연안 육상생태계, 과학적 가치가 높은 여러 개의 특별보호구역 및 특별보호구역 후보지역 등에 접근이 용이하여 관련 분야 연구를 위해 유리한 입지를 점유하고 있는 반면, 기지 건설과 운영 시 이 지역의 독특한 자연 환경에 대한 보존방안이 필요하다.

5. 양극해 해양생물의 특성

가. 해양 생태계의 특성

- (1) 극지해의 물리적 특성의 차이는 생물학적 차이로 반영되며, 가장 뚜렷한 차이는 남극해가 저서생물이 풍부하고, 높은 지역고유성(endemics)을 가져 생물종 다양성이 높다.
- (2) 북극의 저서생물은 희박하고, 주로 대서양에서 유입한 생물종이 대세를 이룸. 또한 남극해 저서생물의 다양성은 영양염류가 풍부한 해수 및 높은 근해생산력에 기인하며, 이는 남극해만의 장기적인 진화 및 격리와 관련된다.

Table 1-2. Comparison of species numbers in benthos.

/	북극해	남극해
해면동물	200 종	300 종
다모류	300 종	650 종
단각류	262 종 (Barents Sea)	470 종
바다거미류	29 종 (Barents Sea)	100 종
해초류	47 종	129 종
태형동물	200 종 (Barents Sea)	310 종
연체동물	224 종 (Barents Sea)	875 종
등각류	49 종 (Kara Sea)	299 종

(홍제상 외, 2008)

나. 해빙(Sea ice)과 해양생물

- (1) 해빙은 박테리아로부터 포유류에 이르는 다양한 생물에 대하여 광활한 서식처를 제공하여 특이한 서식환경을 구축되어 있다.
- (2) 해빙 생태계의 다양성은 원생생물 특히 돌말류가 주종으로 북극해의 경우 200종, 남극해의 경우 100여종으로 다양성이 떨어지며, 특히 해빙의 고세균은 열수구(hydrothermal vent)의 고세균과 균학적 특이성을 공유하고, 이외 해빙에 서식하는 해양 바이러스에 대한 연구가 더 필요하다.

- (3) 해양생물 중 200종 이상이 해빙에 서식하며 주요 생물군으로 중송영양성 원생생물, 소형 후생동물(Metazone), 어류 등이 있음. 해빙은 부유생물 중에 대한 일시적인 서식처로 플랑크톤의 증식을 유도하는 원인군집(Seed population)을 제공하는 것으로 추측된다(Kim et al., 2011).
- (4) 해빙표면의 조류(Algae)는 광합성 조건에 따라 북극해는 두꺼운 얼음층 아래에서 개체수가 적고 얼음 가장자리에 개체밀도가 크나, 상대적으로 얼음이 얇고 계절적으로 얼음의 두께가 변하는 남극해는 해조류가 광범위하게 존재하고 후생동물의 먹이로 이용된다.

Table 1-3. Marine animals that dominated in the Polar Sea ice.

해양동물	북극해	남극해
선충류	<i>Theristus melnikovii</i> *, <i>Cryonma tenue</i> *	-
윤충류	<i>Synchaeta hyperbores</i> *, <i>Synchaeta tamara</i> *	-
갈고리노벨레복 요각류	<i>Halectininosoma</i> sp.* <i>Harpacticus</i> sp.* <i>Tisbe furcata</i> *	<i>Drescheriella blacialis</i> *
칼라누스 요각류	<i>Pseudocalanus</i> sp.* <i>Calanus glacialis</i> *	<i>Perlabidocera antarctica</i> * / ** <i>Stephos longgipos</i> * / **
카클로프스 요각류	<i>Cyclopina gracilis</i> * <i>Cyclopina schneideri</i> *	-
난바다곤쟁이류	-	<i>Euphausia superba</i> ** <i>Euphausia crystallorophias</i> **
옆새우류	<i>Apherusa glacialis</i> ** <i>Gammarus wilkitzkii</i> ** <i>Onismus nansenii</i> ** <i>Ischyrocenus anguipes</i> ** <i>Weyprechtia pinguis</i> **	<i>Paramoera walkeri</i> ** <i>Cheirmonedon fougneri</i> ** <i>Pongeneia antarctica</i> ** <i>Eusirus antarcticus</i> ** <i>Orchomene plebs</i> **
어류	<i>Boreogadus saida</i> ** <i>Archogadus glacialis</i> **	<i>Pagothenia borchgrevinkii</i> **

* : 해빙에서 발견되는 종, ** : 얼음-해수경계면에서 발견되는 종 (홍제상 외, 2008)

- (5) 해빙의 후생동물은 칼라누스 요각류(*Calanoid copepoda*), 윤충류(*Rotifers*), 와충류(*Turbellarians*), 선충류(*Nematodes*), 갈고리노벨레복 요각류(*Harpacticoid copepods*)와 같은 표영성 종으로 북극해 해빙은 선충류와 윤충류가 우점하고, 남극해 해빙에는 요각류와 와충류가 우점하여 생물종 다양성에 차이가 크다.

후생동물의 높은 밀도는 해빙의 바닥에서 높게 나타나는데, 다양한 얼음의 구조가 서식처의 형태를 결정한다(Koubbl et al., 2011).

- (6) 얼음과 해수의 경계면은 다양한 구조를 나타내며, 경계면에 따라 상대적인 다양성을 나타내는데, 북극해의 경우, 옆새우류가 우점하나, 남극해의 경우 난바다곤쟁이류(*Euphasia superba*)가 우점하며, 어류는 북극는 북극대구(*Boeogadus saida*)와 빙하대구(*Arctogadus galcialis*)가 얼음의 경계면과 밀접한 관계를 가지며, 남극해는 넓적머리고기(*Pagothenia brochgrevinki*)의 성체/미성체 및 남극 이빨고기(*Dissostichus mawsoni*)가 우점하는 경향이 있어 뚜렷한 차이를 가지고 있다.

다. 극지 해양미생물

- (1) 해양 원핵생물(세균)은 극지해 생태계의 주요한 구성인자로서, 1차 생산, 유기물 분해, 유기물 유래 원소의 순환 및 극지해양 food-web 구성에 필수적이며, 다른 해양에서는 발견되지 않는 극지해 특유의 미생물 종이 존재하는 microbial endemism를 보여주고 있음. 남극해 퇴적물로부터는 기존에 보고된 적이 없는 새로운 분류군(new taxa)의 세균들이 분리되었다(이홍금 외, 2003, 2004).
- (2) 많은 극지 해양미생물이 해빙 주위에 서식하는 것으로 알려져 있으나, 미생물 다양성에 대한 연구는 주로 원생생물(특히, 돌말류)에 집중되어 있음. 북극의 해빙조류(sea-ice algae)는 약 200종으로 구성되는 반면 남극해의 다양성은 100종 정도로 다양성이 낮다(ki et al., 2011).
- (3) 1996년 남극 Ross Sea-Terra Nova Bay 연안에서 분리한 146개 호냉성 세균들은 다양한 영양요구성을 가지고 있으며, 난배양성의 그람-음성세균(*Pseudomonas* / *Alcaligenes* 및 *Flavobacterium* / *Cytophaga*)으로 분류된다.
- (4) 극지 해양미생물의 산업적 응용사례로는 호염성 해양미생물로부터 항생제, 색소, 바이오폴리머 생산, 내한성 미생물의 경우 세제용 효소의 개발, 빙핵활성 단백질 생산, 내한성 유전자를 이용한 인터페론의 안정화 등 다양한 방면에서 이용되고 있다(Chullasorn et al., 2011).

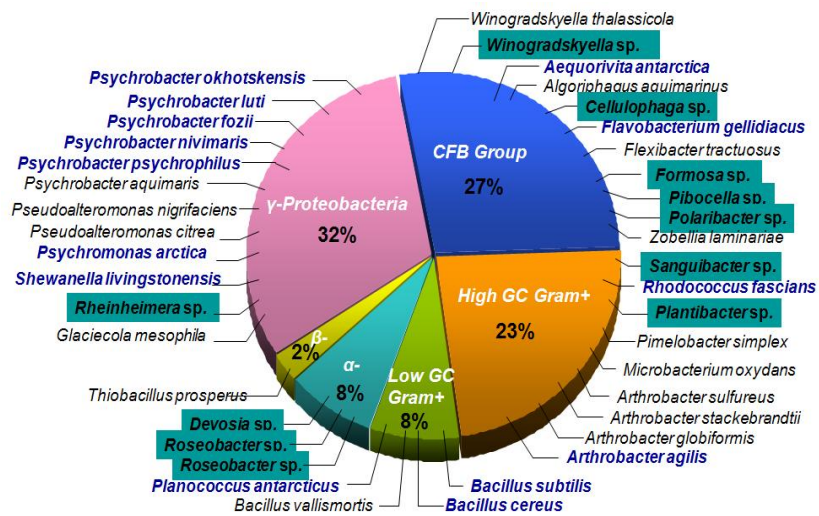


Fig. 1-13. A variety of bacterial isolates cultured from the Antarctic marine sediments

(5) 해면, 산호, 군체멍게, 이끼벌레 등의 해양동물은 자신을 방어하기 위해 여러 독소를 생산하는데 이러한 방어물질은 항암, 항바이러스, 항진균, 면역조절, 효소저해 효과 등 다양한 생리활성을 지니고 있음. 근래에는 생리활성물질의 원생산자가 공생미생물임이 밝혀짐에 따라 해양공생미생물은 생리활성물질의 생산자로서 많은 주목을 받고 있다(Dahms et al., 2011).

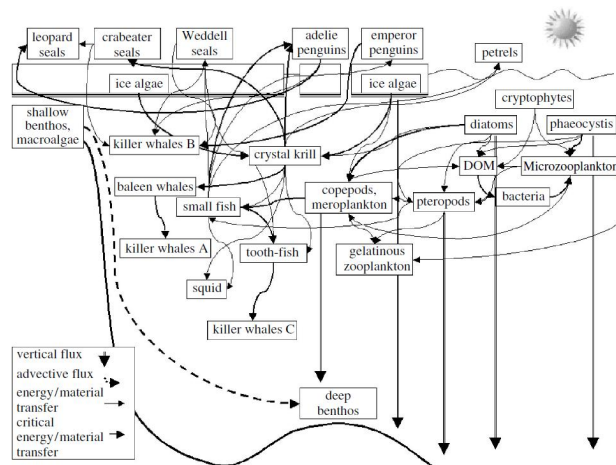


Fig. 1-14. Food-web system in the continental shelf off the Ross sea coast

- (6) 극지해 퇴적물 내 세균 군집의 다양성을 비교분석한 결과, 양극해에서는 공통적으로 CFB group과 gamma-*Proteobacteria*가 우점함. 남극해에서 High GC 그람-양성균의 비율이 북극해보다 높게 관찰되었고, 북극해에서 α -*Proteobacteria*의 비율이 남극해보다 높다.

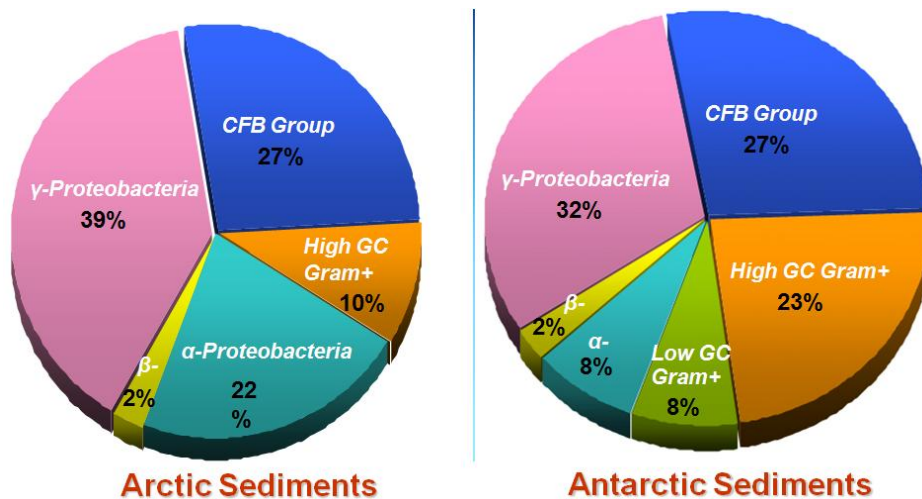


Fig. 1-15. Bacterial Diversity Comparison in Arctic and Antarctic sediments

라. 극지해 동·식물성 플랑크톤

- (1) 남극해는 수온 및 염도는 변화가 적어 물리적으로 안정하나, 일사량은 계절적으로 극심하게 변화되어 여름철 단기간에 식물플랑크톤의 대량증식을 유발되는데, 식물플랑크톤은 유기물 합성의 기초 생산자로 대량 증식된 식물플랑크톤은 크릴 등의 동물플랑크톤의 먹이가 되고, 이후 펭귄, 물개, 고래 등으로 남극 해양생태계 먹이망을 형성한다(Dahms et al., 2010).
- (2) 남극표층수는 심층수의 용승으로 영양염이 계속 공급되고, 해수순환이 원활하여 일부 연안해역이나 해빙 주변을 제외하고는 식물플랑크톤 대량증식에 필요한 영양염이 풍부하며, 제한요인인 일사량의 증가가 시작되는 봄철에는 해빙이 녹아 안정한 수괴가 형성되어 급격한 증식이 일어난다.
- (3) 남극해에서 해수의 수괴가 안정된 지역의 식물성플랑크톤은 20 μ m 이상의 돌말류가 우점하나, 대부분의 남극해양에서는 20 μ m 이하의 미소식물플랑크톤에

의해서 일차 생산이 이루어짐, 남극해 일차생산력 90%는 극전선 주변 해역에서 이루어지고 생산력은 매우 높다.

- (4) 최근 해양 플랑크톤은 해양 무척추동물의 독성학, 유전적·분자생물학적 연구를 위한 실험생물로 관심을 받고 있음. 극지해 해양에서의 저온적응 연구 및 외부로부터 유입되는 해양 오염물에 대한 평가와 유해성을 연구하기 위한 좋은 생물모델로 활용되고 있다.
- (5) 해양생태계의 일차생산자인 식물플랑크톤들은 극지 해양의 물리적·화학적 환경변화에 가장 민감하게 영향을 받음. 해양생태계의 주요 탄소 공급원인 식물플랑크톤들은 오랜 기간 극한 환경에 적응하여 왔으므로, 미세한 환경변화를 감지하기 위한 환경 변화 지표종으로 이용 가능하다.
- (6) 동물성 플랑크톤의 경우, 북극해 생물종 군집에 있어 유사성이 있으나, 주요한 차이점은 남극해는 난바다곤쟁이류인 남극크릴(*Euphausia superba*)이 가장 대표적인 종이다. 개체밀도는 계절적인 차이가 있으나 남극수렴대 남측에서 대량 발생하고, 남극 해양동물의 주요 먹이원으로 생태계의 중심에 있으며, *Salpa thompson*의 생물량에 비례한다(O'driscoll et al., 2011).

□ 크릴(*Euphausia superba*)

- ① 남극대륙의 주변을 따라 남극해에 분포하며, 성체는 약 6 cm이고 수명은 약 5~6년으로 추정되며 해양과학자들이 추정하고 있는 크릴의 자원량은 10 ~ 50억톤으로 추정된다.



Fig. 1-16. Antarctic Krill

- ② 크릴의 껍데기와 같은 가공잔사는 전체의 50 - 70% 이상을 차지하고 있는데, 껍데기에는 영양소로 쓰이는 키틴/ 키토산이 있으며 carotenoid 색소인 아스타잔틴(Astaxanthin)은 가공잔사 중에 대부분 포함되어 있다.
- ③ 크릴이 지구 생태계에서 차지하는 엄청난 생물량을 고려해 볼 때, 부가적인 이용 가능성(저온활성 효소나 유용한 대사산물 확보)은 항상 존재한다.

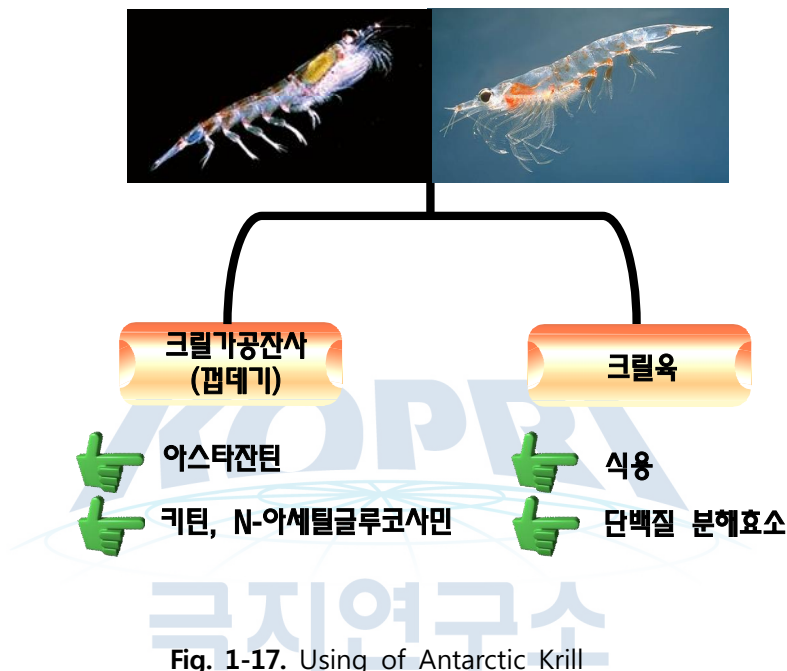


Fig. 1-17. Using of Antarctic Krill

- ③ 크릴을 포함하는 유포시아목(*Euphausiacea*)의 갑각류들은 대양 생태계에서 중요한 위치를 차지하고 있으며, 수산양식과 의료 및 제약 산업에서 널리 사용되고 있으나, 유전체 정보는 미비한 상황이다.
- ④ 크릴오일은 식이보조제(NKO, Neptune Krill Oil and Superba krill oil)와 양식업에서의 먹이, 피부관리, 세탁용 세제성분, 치아 플라그 제거 등 생명공학 및 화학공정 분야에서 널리 알려져 있다.

마. 극지해 저서생물

- (1) 북극해와 남극해의 저서생물 군집은 교란의 양식차이에 근거하는데, 북극해의 경우 빠르게 움직이는 육지 얼음층에 의한 해저바닥의 마모작용, 여름에 강의 담수유입으로 인한 염분도의 변화, 겨울 결빙기의 고염수(80-90 psu)의

- (2) 남극해 해저기질에 따른 저서생물의 다양성은 차이가 있음. 남극의 연성기질 군집은 다양한데, 주로 잠입성과 서관을 만드는 다모류와 소형 갑각류로 구성되며 1×10^6 개체/ m^2 이상의 개체밀도를 가진다.
- (3) 고밀도 군집은 3가지 그룹으로 나뉘는데, 말미잘류인 *Edwardsia* 등이 우점하는 퇴적물 표면상부인 conopy, 퇴적물 포식자와 포식자인 이동성 갑각류가 우점하는 understory 및 관서(tube-dwelling) 다모류로 구성되는 subsurface 등으로 구성된다(Vallet et al., 2011).



(4) 남극 경성기질 군집은 연성기질 군집에 비교하여 더욱 다양하며, 이 지역은 해빙의 마모작용(Scouring)과 닻얼음(anchor ice)에 의하여 영향을 받음. 구역은 0-0.5 m는 닻얼음이 형성되는 구역인 15-30 m으로 말미잘과 자포동물(Caendarins)이 우점하고, 닻얼음이 나타나지 않는 30 m 이하는 자갈이 있는 가파른 구역으로 해면이 우점하고 이동성이 있는 불가사리류 및 무척추동물이 다양하게 존재한다. 30 m 이하 구역이 물리적으로 가장 안정하여 다양한

생물이 존재한다.

- (5) 극지해에 서식하는 저서생물은 수명이 길고 번식속도가 긴데, 이는 저온에 대한 선천적 적응에 기인한 것이며, 대부분 저온해수 환경에 노출된 저서생물이 비부유발생(Nonpleagic development)을 하는 것과 달리 남극해 저서생물은 부유발생(Pleagic development)이 일반적이다.

바. 극지해 어류

- (1) 남극해 저 수심지역의 경우, 서식하는 어류 종의 다양성은 떨어지나(120종), 이는 다른 대륙과 심층수에 격리되어 있기 때문으로 대부분이 고유종임. 남극해의 어류는 0℃ 이하의 해수에서 체내순환이 가능하여 생존이 가능하나 북극해 어류의 경우 특화된 기작을 가지는 어류가 존재하지 않는다.
- (2) 파타고니아 이빨고기(*Dissostichus mawsoni*)는 최대 3,000 m 수심에서도 발견되며, 생활사는 6~9세에 이르러 몸길이가 70~95 cm가 되어 성숙되고 산란은 6~9월, 부화는 10~11월에 이루어지며, 현재 남극해 어업의 주종이다.
- (3) 남극빙어(*Cryodraco antarcticus*)는 남극해 섬 주변 100-350 m의 수심에 서식하며, 크릴이나 다른 갑각류를 섭식한다. 대서양 측 해역에서는 60 cm 이상 자라지만 인도양의 커구엘렌 군도와 허드 섬 주변 해역에 서식하는 것은 45 cm 이상 자라지 않으며, 산란기도 대서양측 해역에서는 2월에서 7월, 인도양 측 해역에서는 4월에서 9월로 차이가 있다.
- (4) 별오징어 (*Martialia hayadesi*)는 대서양 쪽 극전선에 많이 분포하며. 최대 길이는 50cm, 수명은 2년으로 추정되고 발광성 중층어류를 주로 먹이이며, 이빨고기, 코끼리해표, 알바트로스, 페트렐의 먹이가 된다.
- (5) 남극대구(*Notothenia rossii*)는 남극해에 서식하는 어류 종의 약 60%를 차지하며, 개체수로만 따져보면 약 90% 이상을 차지함. 이들은 다른 어류들이 갖고 있는 부레가 없다는 것이 큰 특징이며, 대부분 바닥에 붙어사는 저서성 어류이다. 주로 수심 10-15 m에 형성되어 있는 대형갈조류 산말과(Family *Desmarestiaceae*)의 해중림 속에 서식하며, 때론 수심 2-5 m의 바위틈이나 해조류 더미 사이에서도 관찰된다. 남극 연안의 수층과 저서 생태계를 연계하는 먹이그물에서 중요한 소비자로 평가된다. 미국의 과학자들에 의해 수십년간 개체상태에서 분자생물에 이르기까지 체계적인 연구가 진행되었다. 남

극대구의 경우, 저온에서도 활성도가 높은 지방대사에 관련된 효소가 발견되었다(Smith et al., 2007).



Fig. 1-19. Antarctic fish. a) *Notothenia rossii*, b) *Dissostichus mawsoni*, c) *Cryodraco antarcticus*



6. 양극해 해양생물의 생리특성

가. 극지해 해양생물의 생리특성

- (1) 극지해 해양생물은 가장 중요한 특성은 저온에 적응하여 생존할 수 있는 생체기능을 가지고 있다는 것으로 극지생물은 효소활성의 저하, 생체막 유동성 감소와 단백질 불활성화, 세포내에서의 얼음결정 형성 등의 생리적 단점은 극복하기 위한 생리기작이 필요하다(Kim et al., 2012).
- (2) 일련의 생리적 적응 결과로써 극지 해양생물이 저온환경에서 성장하고 살아남을 수 있었는데, 기본적인 생명현상 유지와 활동에 소모되는 대사를 줄여줌으로써, 상대적으로 더 많은 에너지를 성장이나 생식활동에 사용하는 기작을 발전시켜 왔다.
- (3) 겨울철 남극해 식물플랑크톤의 호흡률은 매우 낮는데 이는 식물플랑크톤이 신진대사에 사용되는 에너지를 최소화하여 생산을 최대화하기 위한 전략으로 판단되며, 저온에서도 불구하고 빠른 성장이 일어날 수 있는 정확한 기작을 파악하기 위해서는 단백질이나 지방같은 주요 성장물질 합성에 관여하는 효소의 특성에 대한 연구와 기타 생화학적 연구가 뒷받침되어야 한다 (Takahashi & Nemoto, 1984).

나. 항동결 시스템 (Antifreezing system)

- (1) 극지해양 생물의 저온적응과 관련된 대표적 연구성과는 미국 Dr. DeVries에 의해 70년대 초 남극대구류에서 체액의 결빙을 방지하는 부동물질 (antifreeze-glycopeptide)을 추출하고 그 구조를 밝혀낸 것이다.
- (2) 어류로부터 결빙방지 단백질의 존재가 알려진 후 항동결인산화당단백질 (Antifreeze glycoprotein : AFGP)과 4종의 항동결단백질(Antifreeze proteins : AFP)의 구조가 밝혀지고, 극지방에 서식하는 곤충 및 식물 이외에 미생물에서도 다양한 항동결단백질이 발견되었다.
- (3) 극지해 해양생물도 저온환경에 생존하기 위한 여러 생리적 기작을 가지고 있는데, 극지에 서식하는 어류 등은 -1.7°C 의 해수에서도 서식이 가능하게 신진대사를 유지하기 위하여 항동결물질인 결빙방지단백질(Antifreeze protein : AFP)을 이용하여 체액의 결빙을 방지하고 저온에서의 생존을 가능하게 한다

(Lee et. al., 2008).

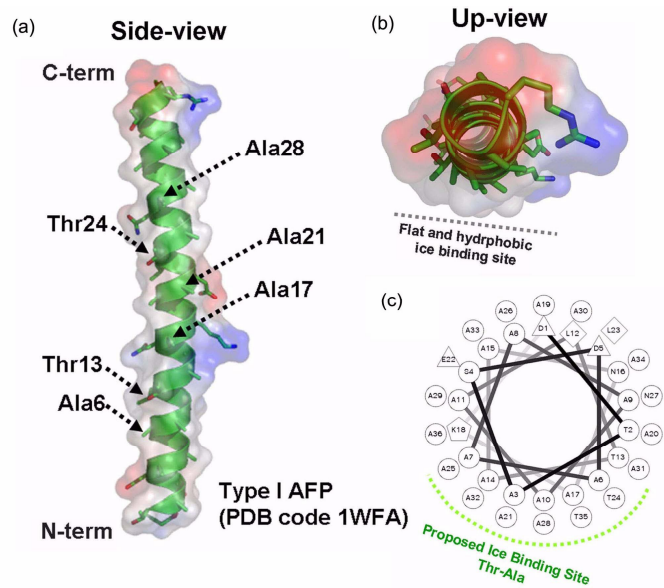


Fig. 1-20. Structure of AFP type I HPLC6.

- (3) 극지 해양미생물은 다양한 바이오폴리머를 생산하여 결빙방지를 유지하는데, 남극 해양미생물은 항동결방지 바이오폴리머(Anti-ice-nucleating polysaccharide : ANP) 등을 생산하여 해수 및 해빙에서 생존을 가능하게 한다.

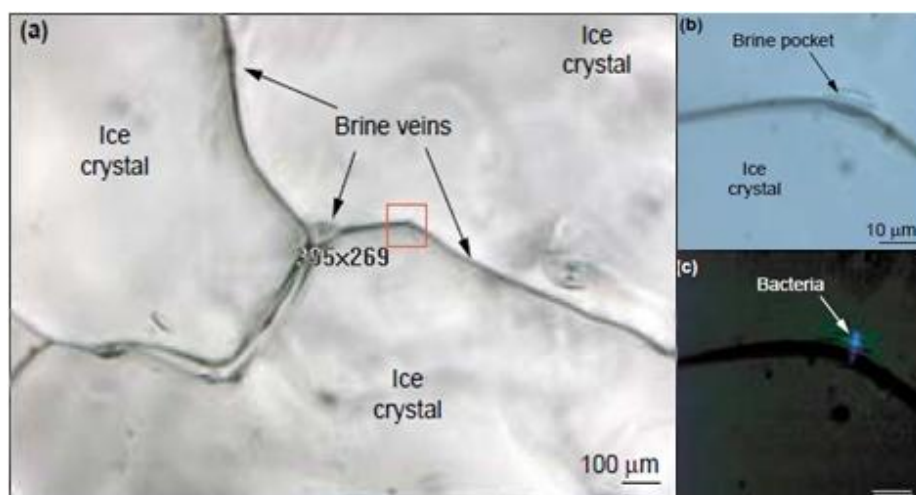


Fig. 1-21. Marine microbial survival in Arctic sea ice.

다. 저온효소 (Cold-adapted enzyme)

- (1) 저온적응 미생물의 생존은 저온에서의 단백질과 세포막의 적응에서부터 시작되며, 저온효소는 중온효소에 비교하여 활성화에너지를 낮추어 높은 효소활성을 유지하게 하는 기작을 가지고 있음. 이러한 저온효소는 심해 (-1°C - 4°C) 및 극지해(해수 및 퇴적토 : -1°C, 빙하 : -5°C)에 서식하는 생물의 특성으로 극한저온에서 생체대사를 유지하게 한다.

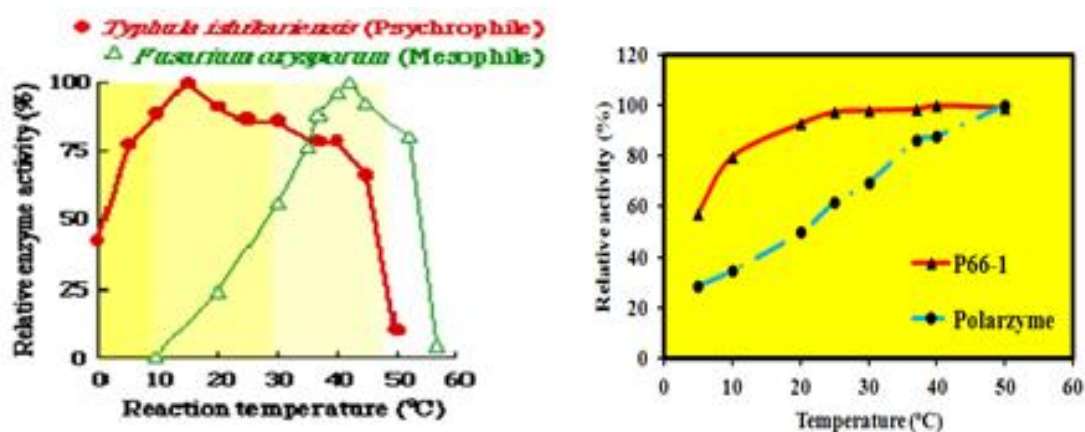


Fig. 1-22. Stability and activity of cold-adapted enzyme.

- (2) 저온효소는 저온에서의 높은 활성을 가지며, 특히 온도 상승에 따른 온도 안정성이 감소가 되는데, 이는 저온효소의 구조적 유연성과 독특한 활성-안정성 관계 정보를 이용하여 설명된다(이홍금 외, 2007).

Table 1-4. Comparison of activityenzymatic mutation in low-temperature.

Enzyme	Organism	Mutagenesis technique	Changes relative to wild-type
Subtilisin	Antarctic <i>Bacillus</i> sp.	Site directed	1 amino acid change at the calcium binding site: 2-fold greater activity and stability
Subtilisin	Antarctic <i>Bacillus</i> sp.	Random, saturation mutagenesis and shuffling	7 amino acid change: 3-fold activity increase at 10°C; 500-fold greater stability at 60°C
Citrate synthase	<i>Arthrobacter</i> sp. DS2-3R	Site directed	Loop insertion: reduced activity T_{opt} ; increased stability
Ribonuclease HI	<i>Shewanella</i> sp SIB1	Site directed	1 amino acid change: increased both the low-temperature activity and stability
α -amylase	<i>Pseudoalteromonas haloplanktis</i>	Site directed	Several mutants with 1-5 amino acid changes: several maintained low temperature activity when stabilized
Family 42 β -galactosidase	Antarctic <i>Planococcus</i> sp.	Directed evolution	4 amino acid change: 1.5-fold activity increase at 18°C; no change in stability
Chitinase	Antarctic <i>Arthrobacter</i> sp. TAD20	Site directed	Point mutations: no direct relationship between stability and low-temperature activity
Serine alkaline protease	Antarctic <i>Shewanella</i> sp.	Site directed	1 amino acid change: increase in catalytic efficiency and stability
Family 2 β -galactosidase	Antarctic <i>Arthrobacter</i> sp. SB	Site directed and saturation	2 amino acid change: 2.5-fold activity increase at 15°C; no change in stability

(3) 극지 저온환경에 적응하여 살고 있는 생물은 저온에서도 활성을 나타내는 저온효소로 다양한 생체 내 생화학적 반응을 일으켜, 성장과 증식을 하고 있다. 저온활성 효소는 활성부위의 구조적 유연성으로 인해서 저온에서도 기질과 결합하여 촉매반응을 일으키지만, 열에 의해 구조가 쉽게 변하여 활성을 상실하기 쉬움. 또한 저온효소는 중온성 효소에 비해 높은 반응 특이성이 있으며, 저온뿐만 아니라 중온에서도 높은 활성을 나타내었다(Margesin et al., 2008).

Table 1-5. Case Study on low temperature enzymes from Polar region.

Organism source	Targeted cellular constituent	Selected findings
Antarctic Bacterium, <i>Cytophaga</i> sp KUC-1	Valine dehydrogenase	Amino acid residues implicated in conformational flexibility for cold activity
Icelandic Bacterium strain PA-43	Alanine, malate dehydrogenases	Typical cold-active enzyme traits
Arctic Bacterium, <i>Colwellia psychrerythraea</i> strain 34H	Leucine amino-peptidase	Lowest temperature for optimal activity of an extracellular protease
Antarctic Bacterium <i>P. haloplanktis</i> TAC125	Plasmid pMtBL, -amylase	First recombinant protein production in an Antarctic host
Antarctic Bacterium <i>Arthrobacter</i> sp. TAD20	Chitinases	Cold activity on both dissolved and particulate substrate
Antarctic Bacterium <i>Vibrio</i> sp strain Fi:7	Chitinase	Cold activity faithfully expressed in <i>E. coli</i> , doubled by Ca^{2+}
Antarctic Bacterium <i>P. haloplanktis</i> ANT/505	Pectate lyase	First pectate lyases characterized from cold-adapted marine bacteria
Antarctic Archaeon <i>Methanococcoides burtonii</i>	Elongation factor 2 proteins	Cold-active traits of overproduction, greater affinity for GTP, and stabilization by the ribosome
Arctic Bacterium, <i>C. psychrerythraea</i> strain 34H	Whole genome	Amino acid substitutions important to cold adaptation, strain 34H based on comparative analyses of first psychrophilic genome with mesophilic genomes

- (4) 일반적으로 저온효소는 미생물의 진화과정을 통해서 저온에서 high specific activity and/or high catalytic efficiency를 획득하였으나, 온도에 의한 선택적 압력(Selective pressure)을 받지 않았으므로 온도상승에 따른 구조적 안정성을 잃는 것으로 알려져 있음. 저온효소를 대상으로 돌연변이 유발과 온도별 활성을 비교분석함으로써, 저온활성과 구조적 불안정성이 항상 연관되어 있지 않음이 보고되고 있다(Margesin et al., 2008).

라. 지질대사 (Lipid Metabolism)

- (1) 남극 어류에서는 저온에서도 활성도가 높은 지방대사에 관련된 효소가 발견되었는데, 내한 적응과 관련된 세포막의 특이성에 대해서는 육상생물에서는 많은 연구가 되어 있으나, 남극해양생물에 대해서는 최근 남극가리비의 세포막 지방산 조성에 있어서 특이성을 보인다는 연구결과가 있다.
- (2) 척추동물의 지방세포라고 불리는 특이한 세포는 많은 양의 트리아실글리세롤을 지방의 작은 방울로 저장하고 있으며, 세포 전체를 채우고 있는데, 바다표범, 물개, 펭귄과 같은 극지의 온혈 동물의 피하에 저장된 트리아실글리세롤은 저장에너지로서 역할을 할 뿐만 아니라, 매우 낮은 기온에 대비한 단열재로서 기능을 가진다.
- (3) 덴마크의 Dr. Diaverge가 고지방의 바다표범과 물고기를 주식으로 하고 있는 이누이트인들에게 고지혈증, 동맥경화, 뇌경색, 심근경색 등의 성인병이 적다는 사실을 발견하고 연구한 결과, 이들 생물들에 축적되어 있는 EPA(eicosapentanoic acid)의 섭취에 따른 체질 때문임을 밝힌 이후, 극지해양생물을 이용한 혈중지질 대사 조절과정에 대한 연구가 중요하다.
- (4) 우리나라는 남극해면에서 고지혈증 방지효과가 있는 수베리테논이라는 새로운 골격의 테르펜계 물질을 밝혀냈으며, 남극 바다의 무한한 자원이라고 하는 크릴새우에서 고농도의 DHA/EPA를 추출하고 이 기술을 바탕으로 BMT라는 벤처회사를 설립하였다.
- (5) 남극물개(*Arctocephalus gazella*)와 코끼리해표(*Mirounga leonina*)의 혈장과 적혈구에서 지질의 구성에 관한 연구: 고도불포화지방산을 많이 섭취하는 지역에서 살고 있는 극지역의 해양포유류를 대상으로 적혈구와 혈장의 인지질 구

성성분을 분석하고 인간에게서 보고된 것과 비교한 결과, 극지 야생해양포유류의 적혈구와 혈장은 세포의 구조와 지혈 작용상에서 지질섭취에 따른 효과를 연구하는데 유용한 모델임을 입증되었다.

- (6) 현재, 혈중지질 대사 관련 질환 치료를 목적으로 사용되는 제제들은 아직까지 확실한 효과가 입증되지 않고 있으며, EPA나 DHA 등, 비만 및 고지혈증 개선을 위한 식품들이 이용되고 있지만, 모두 의약품으로 인정을 받지 못하고 있는 실정이다.
- (7) 기존에 알려진 비만유전자는 주로 식욕조절과 관련된 것으로 비만과 직접적인 관련성이 약하다는 점에서 치료연구에 직접적인 도움을 주지는 못하는 단점이 있음. 이처럼, 아직까지 효율적인 비만치료제 개발이 이루어지지 못한 이유는 비만 및 고지혈증 환자에서 일반적으로 작용하는 핵심유전자를 발견하지 못했기 때문으로 평가되어 있다.

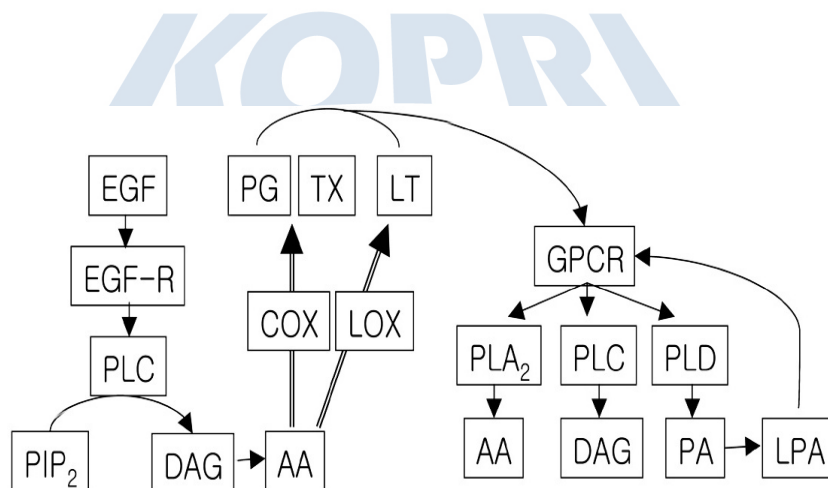


Fig. 1-23. Sequential signaling by lipid molecules.

제 2 장 국내외 기술개발 현황



제 2 장 국내외 기술개발 현황

제 1 절 국외 연구수준

1. '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 있다('98. 01 발효).
2. 선진국들은 쇄빙선, 대륙기지 및 남북극권 국가 간의 공동연구를 통하여 극지 해양생물에 대한 자원탐사를 실시하고 있으며, 현재에도 과학 활동의 명목으로 미답지역의 생물자원을 확보하고 있다.
3. SCAR 내 EBA(Evolution and Biodiversity in the Antarctic) 프로그램에서는 남극생물의 진화, 적응, 생태적 서식처의 다양성, 다양성의 예측 등에 대한 연구를 진행하고 있다.
4. 미국 해양대기국(NOAA)은 크릴의 주 어장인 남셰틀랜드 군도 주변 해역에서 해양생태계와 크릴 자원 조사를 19년째 운영하고 있으며, 2003년 '계몽시대의 극지생물학 프론티어' 보고서를 내고 극지생물의 유전체 연구를 지원하고 있다.
5. 미국의 CCMP는 남·북극해 해양생물자원 확보를 위하여 남극 McMurdo와 Dry Valleys 지역, 남극해 등에서 수집한 수 천종의 극지미세조류를 보유하고 있다.
6. 아시아권에서 일본의 NIPR은 Queen Maud Land에서 Enderby Land에 이르는 지역에서 수집한 시료를 보관 중에 있으며, 중국 극지연구소는 Sea Ice Algae를 수집하고 대사체 연구를 진행하고 있다.

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 있다.
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 관리하고 있다.
9. 호주는 Australian Antarctic Data Centre를 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 중에 있다.
10. 중국은 ‘중국 극지연구소’ 주도하에 ‘극지표본자원 공유 플랫폼’ 사업을 통하여 남극지역을 대상으로 자원 활용이 가능한 남극 광물, 생물자원을 수집하고 있다.
11. 극지생물다양성, 생물계통·진화, 스트레스 반응 등에 대한 연구를 위해 2007/2008 IPY를 통하여 국제공동연구 체계가 이루어지고 있으며, 이외 저온 효소 등의 신규 생물소재 연구를 공식적으로 보고하였다.
12. 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 시급하다(신희재, 2010).

13. 극지 생물자원 유래 신규 생물소재 탐색 및 의약품 바이오소재 개발을 위하여 저온적응(Cold adaptation), 자외선 노출(Ultraviolet light exposure), 내분비(Endocrinology), 면역(Immunology), 피부(Epidemiological study), 생체리듬(Chronobiology) 등의 관련 물질 등이 연구대상이다.
14. 최근 이탈리아 자국의 남극대륙기지인 마리오주켈리 기지 인근의 로스해 테라노바만 일대 6,000 Km²에 대한 해양생태계 보호를 강화하기 위하여 제32, 33차 ATCM에서 IP 61 및 IP 45를 제출하였다.
15. 남극조약지역 내에서 최근 생물탐사와 관련한 활동이 증가하고 있으나, 남극 조약에 명확한 규정이 없어 연구자, 당사국, 활동 참여기업 등이 혼선을 겪고 있다. 현재 남극생물을 이용하여 생물공학적인 이익이 창출된 경우에 그 일부를 남극조약국간에 이익 공유를 실현하려고 하는 협의가 진행되고 있으며, 북유럽국가의 경우, 북극권 생물자원에 대한 선점 및 이용에 자국의 권리를 주장하고 있다.
16. 생명자원의 중요성에 대한 인식 증가로 국제사회는 생물다양성 보존 및 생물주권 강화를 위해 노력하여 왔으며, 1992년 생물다양성협약이 채택되어 생물다양성 보존 및 생물주권을 위하여 “유전자원 접근 및 이익공유(ABS: Access to Genetic Resources and Benefit Sharing)”에 관한 “나고야의 정서(Nagoya Protocol)”가 채택되어 국가적 차원의 생물(생명)주권이 강화되고 있다.
17. 남극조약협의당사국회의(ATCM)에서는 나고야의정서 합의 도출을 계기로 생물자원탐사(Biological Prospecting) 논의가 더욱 활발히 이뤄지고 있다. 남극조약에서 조약지역 내 생물에 대한 국가 재산권 관련 조항은 없다. 생물자원탐사 이슈에서 남극 생물자원의 관측 및 연구결과의 자유로운 접근/정보공유 등 남극조약 3조 규정을 기반으로 생물자원탐사 정의 및 범위, 과학정보(생물자원 데이터) 공개(공유), 생물자원탐사의 환경영향, 접근방법, 이익 공유 등에

대한 가이드라인 수립을 수년째 협의 중이나 국가영유권이 없는 남극에서의 “자원주권 논리”는 결국 영유권 주장과 직결되어 합의가 어려운 실정이다 (이홍금 et. al., 2016).

18. 유엔해양법협약(UNCLOS)은 북극해(공해)에 대한 생물자원 보호 및 관리를 위한 국제협력 및 과학조사를 강조하고 있으며, 북극해 등 공해를 규정하고 있는 유엔 해양법협약은 공해생물자원 보존, 공해생물자원의 보존-관리를 위한 국가간 협력, 공해 해양포유동물 보존 및 관리, 자국민 대상 공해 생물자원 보존조치 등을 규정하고 있다(이홍금 et. al., 2016).



제 2 절 국내 연구수준

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 전망된다.
2. “남극활동및환경보호에관한법률”에 의거, “남극활동진흥기본계획”이 수립 되었으며, 이에 따라 정부차원의 극지연구 활성화를 위한 지원이 이루어지고 있음. 국내에서는 다양한 생물자원에 대하여 평가 및 이용에 대한 연구과제가 진행되어 왔으나, 극지해양생물 대상으로 중장기적인 생물자원 확보 및 이용성을 연구한 과제는 아직 없다.
3. 극지해 해양생물의 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 있다.
4. 극지해 해양생물 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 있다.
5. 극지생물자원은 대부분의 경우 개별 연구자가 관리하고 있으며 일부 자원은 ATCC, CBS, DSMZ, JCM, KACC, KCTC 등 다양한 균주은행에 분산 보존되어 있고, 이로 인하여 종합적이고 체계적인 관리가 이루어지지 않고 있다. 현재 극지연구소의 “극지큐레이션센터”에서는 “극지미생물자원은행(Microbial Collection : PAMC)”을 구축하여 다양한 극지미생물자원을 확보하고 있다.

6. 현재 극지연구소는 극지 생물의 다양성과 진화 연구, 극지 생태계와 극지 기지 주변 환경 모니터링, 극지 생물의 환경적응 기작과 극지 생물 고유의 생명현상 연구 등의 기초 연구뿐만 아니라, 유용 극지 생물 자원 발굴과 극지 유래 신규 생물 소재 개발과 같은 응용 연구까지 폭넓은 연구를 수행하고 있다.
7. 특히 극지연구소는 극지생물의 환경적응 기작 연구는 극지생물의 적응기작 및 대사과정을 연구하기 위하여 유전체학, 단백질체학, 대사체학 같은 첨단생명과학 기술을 바탕으로 극지생물의 진화적 기원, 성장, 분화, 유전자, 신호전달 등과 같은 생명현상을 분자수준에서 이해하려는 노력이 필요하며, 이를 위해, 극지생물의 발현유전체(Expressed Sequence Tags, ESTs) 정보를 확보하고 핵심유전자 발굴, 유전자 발현 분석, 단백질 구조 분석 등을 통해, 극지생물의 생리대사 및 성장 특성을 연구하여 극한지역 적응 생물체의 특성을 연구하고 있다.
8. 극지 고유생물 유래 대사체를 활용하기 위한 연구로 극지연구소는 남.북극의 극저온, 건조, 자외선노출 같은 극한의 자연환경에 적응하여 살고 있는 생물체를 대상으로 극한지역 생물체 배양 기술과 유용 생물소재(저온활성 효소, 항산화, 항당뇨, 항동결, 항노화 물질 등)의 스크리닝·분리 기술을 이용하여, 남.북극의 이끼류, 지의류, 현화식물에서 기존에 보고된 천연생리활성물질보다 뛰어난 천연물을 지속해서 탐색하고 바이오소재를 개발하고 있다.
9. 극지해 해양생물 유래 신규 생물소재 탐색 및 바이오소재 생산기술 개발연구는 과학기술부의 ‘생명현상 및 기능연구 사업단’에서 세포신호전달연구, 생체물질구조/기능연구, 세포조절핵심유전자 연구, 세포/인체조절기전 연구, 생물 다양성 연구를 중점분야로 의약품개발의 표적인자, 산업/의약품용 효소 및 핵심소재, 항암선도물질, 건강보조식품, 유전자치료소재, 형질전환작물, 신규 생리활성물질 등의 개발 연구를 수행하였으나 극지생물체를 대상으로 연구된 것은 없다(한국보건산업진흥원, 2002).
10. 대사체 분석을 위한 LC-MS 라이브러리 연구는 국내의 경우, 식물, 식품, 미생

물 등의 대사체 profiling이 대학 및 기초과학지원연구원, 생명공학연구원 등에서 바이오소재 개발을 위하여 진행되고 있으며, 극지해 생물권을 연구범위로 진행하는 프로그램은 아직 진행되고 있지 않다.

11. 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 한국과학기술연구원은 강릉에 천연물연구소 분원을 설립하였고 각 지방자치단체에서도 거의 대부분이 천연물을 활용한 바이오산업을 목표로 하고 있어 천연물과학 분야의 연구에 대한 관심이 증대되고 있다(신중현 외, 1991).

Table 2-1. Natural extracts relevant research status of each research institution.

부처	기관명	세부연구 단위	자원 종류	보유수	분양
교육과학기술부	한국생명공학연구원	미생물 생물체 활용기술 개발사업단	미생물, 메타볼롬, 프로테옴	추출물: 500건	○
		자생식물이용기술연구단	식물추출물	추출물: 4,725점,	○
	국가지정연구소재은행	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	○

12. 남극 로스해 연안에서의 해양생물을 대상으로 한 연구는 전무하며, 세종과학기지를 중심으로 남극반도 인근 지역에서의 해양생태계에 대한 장기모니터링 연구가 수행 중이다.
13. 쇄빙연구선 “아라온”의 운항과 2014년 완공된 “장보고과학기지”를 활용하여 로스해 연안 및 외양에 대한 다학제적 국제공동연구의 필요성이 국내외적으로 대두되고 있다.
14. 신약개발에서 screening을 위한 library 구축에 있어서 보유하고 있는 화합물의 수가 중요한 것이 아니고, 보유하고 있는 화합물의 구조적 특징 및 화학구조를 형성하는 골격의 다양성이 중요하다는 사실을 시사하고 있다. 다양한 골격의 화학적 다양성을 천연자원유래 이차대사물질로부터 제공 받기 위해서는 이미 상대적으로 활발하게 생리활성물질 탐색연구가 진행된 육상생물에 대한 연구보다는 아직까지 많은 연구가 진행되지 않은 자원에 대한 연구가 최근 관심의 대상이 되고 있다.
15. 양극해 해양유래의 천연물은 그 구조가 육상에서 분리되는 물질과 상이한 경우가 많음으로 신약 스크리닝시 중요한 요소로 인식되는 분자구조의 다양성 구축면에서 장점을 지니고 있다고 판단되며, 양극해 지역에 서식하는 해양생물은 위에서 언급한 해양생물자원으로서 가지는 고유의 특징에 추가하여 양극해 지역의 독특한 극한환경 및 생태환경이 이 지역에 서식하는 해양생물의 이차대사물질 생합성 과정에 영향을 유발했을 것으로 예상되므로 매우 독특한 생물자원으로 인식될 수 있다.
16. 최근 해양생물로부터 얻어진 활성물질을 공생미생물에 의해 생산되는 경우가 많고 숙주생물과 공생을 하는 미생물로부터 생리활성물질이 발견되는 기회가 많으며 이는 산업화를 위한 대량생산에 이점을 가지고 있다.

제 3 절 특허동향

1. 국외 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 있다.
- (2) 미국에서는 극지해양 어류의 혈청으로부터 항동결 당펩타이드(antifreeze glycopeptide)를 분리하여 저온환경에 노출되는 식물과 동물의 세포 및 조직을 보존/보호하기 위해 이용하고 있다.
- (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 있다(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, 이 외 20여 가지의 물질에 대해 특허를 준비 중에 있다.

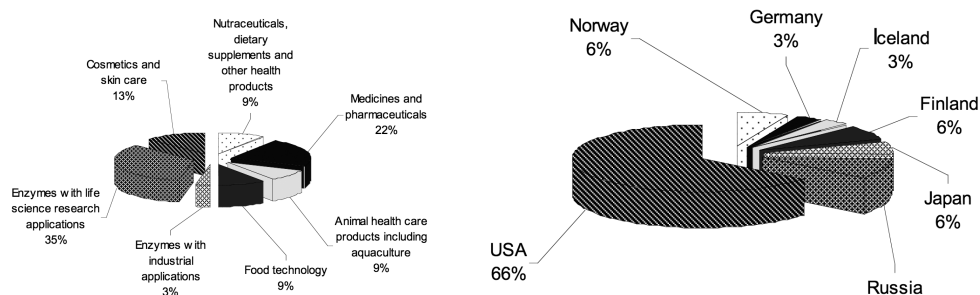


Fig. 2-1. Patents and patent registration status by country of living marine resources.

- (5) 노르웨이에서는 크릴로부터 전체 지질분획을 제조하는 방법을 개발하였다.

다른 지질로부터 인지질을 분리하는 방법 및 크릴밀을 제조하는 방법을 발명하여 크릴의 이용성을 높이고 있다.

- (6) Novozymes과 일부 회사에서는 세탁용/주방용 세제 첨가용으로 다양한 종류의 산업용 효소를 판매하고 있으나, 효소생산 균주와 특허에 대한 정보는 보고되지 않는다.

Table 2-2. Commercialization of enzymes produced by Novozymes.

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).

- (7) 미국은 극지해 어류와 해양미생물로부터 항동결단백질(antifreeze protein)들을 분리하여 의약품, 음식, 화장품 등이 저온에서 발생할 수 있는 손상을 보존하기 위해 이용하고 있다.
- (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 있다.

- (9) 남극해 해면(sponge) *Kirkpatrickia variolosa*에서 분리된 Variolin은 강력한 항암 약제로 활용될 가능성이 있으며, 스페인 ParmaMar 사에서 현재 효능을 검사 중에 있다.
- (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 추출해낸 수종의 부동물질이 상품으로 개발되어 시판되고 있다.

2. 극지 생물자원 관련 특허 분석

- (1) 데이터베이스 검색(patent.ndsl.kr)을 통하여 검색 키워드 (((*arctic not (instrument* or equipment* or stimulator* or device* or apparatus*)) and activ*) or lobarstin)으로 검색된 전체 75건 중 수작업으로 관련특허(출원 또는 등록) 43개를 분석한 결과, 특허공개시기, 출원/등록국가별 분류: 선진국에 비해 우리나라의 특허 출원/등록 기간이 늦음(2000년대 이후)
- (2) 생물자원, 출원/등록국가별 분류: 남극 유래 생물자원이 압도적으로 많고(북극 유래는 전체 43건 중 1건) 남극 크릴새우 유래 특허가 많음. 우리나라의 특허는 모두 남극 지의류 유래이다.
- (3) 극지연구에 있어 선진국 대비 후발주자임에도 다수의 특허가 있으며, 지속적으로 체계적인 지원만 있다면 더 많은 특허가 예상된다.

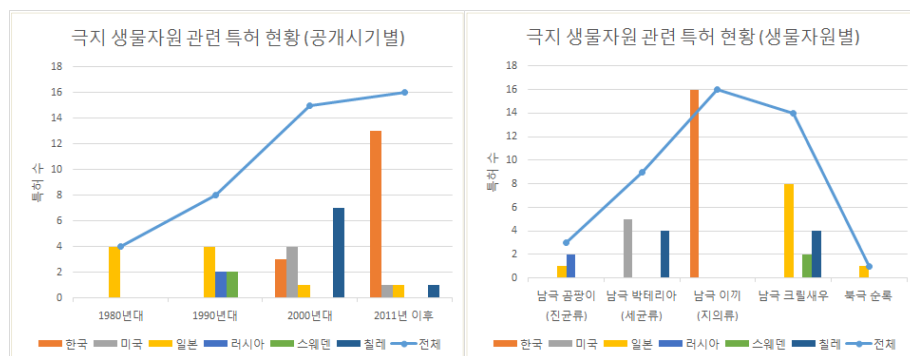


Fig. 2-3. Present state of polar, biological resources-related patents.

제 4 절 정부지원정책 현황

1. 관련법령, 정부 정책 및 담당기관

- (1) 국토해양부 “생물연구선 아라온호를 활용한 종합연구계획(안) 도출 기획연구” 제안과제 1-3 “남극해 생태계 보전과 수산자원/희귀생물자원 활용 연구” 부분에 해당
- (2) 교과부 “해양극지 기초원천기술개발사업 기획연구(극지 분야)” 중형과제 제 7 연구주제인 “극지해양 유전자원 확보 및 이용기술 개발” 부분에 해당
- (3) 이명박 정부 100대 국정과제의 세부실천과제 중 33-5 “극지탐사 및 연구를 통한 국제사회 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 안전을 위한 공공기술개발 지원 강화” 부분에 적합

2. 정부지원 정책사업 종류와 현황

- (1) 교육과학기술부 : “해외생물소재 확보를 위한 허브형 네트워크 구축·운영 사업”은 한국생명공학연구원이 주관하여 2006년부터 수행. “국가생물자원 마스터 플랜”(2011-2020)은 10년간 기존사업 확대, 신규 사업 투자, 국가생명자원정보관리센터를 국가생명연구자원센터로 격상
- (2) 농림수산식품부 : “생명산업 2020+ 발전전략”(2011-2020)은 생명자원 종합 정보통합시스템 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 야생 생물자원 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

제 5 절 종합 결론

1. 양극해는 지구상 가장 독특한 해양환경을 가지는 해양으로 2,000만년 이상 고립된 혹독한 환경에 적응한 해양생물의 서식처로 극지해 해양생물자원으로 고도의 경제적 가치를 가지는 생물공학산업의 블루오션(Blue Ocean)이다.
2. 2009년 쇄빙연구선 “아라온” 취항과 2014년 남극제2기지인 “장보고과학기지” 건설에 따라 양극해 해양생물 연구를 위한 독자적인 “극지바이오” 연구인프라를 구축한다.
3. “극지해 해양생물에 대한 보전가치를 규명” 하고 이들의 환경적응 생리기작과 관련한 대사체를 확보하여 국가생물공학산업의 새로운 퍼러다임으로 다양한 신규 바이오소재의 활용가치를 제시한다.
4. OECD는 생명공학 기술이 인류가 직면한 문제를 극복하기 위한 주력 성장동력으로 인정하고 글로벌 수준의 바이오시대를 위한 준비가 필요하다고 전망하고 있으며, 이를 위하여 미답지인 남북극해 해양생물 유래 대사체의 활용은 중요하다.
5. 따라서 남극 국제사회에 대한 기여를 통한 남극 영유권 분쟁과 자원개발 시점에 대비하여 적극적인 국가 대응체계 마련을 위한 기초역량을 확보하고 “장보고과학기지” 운영에 기여하고자 한다.

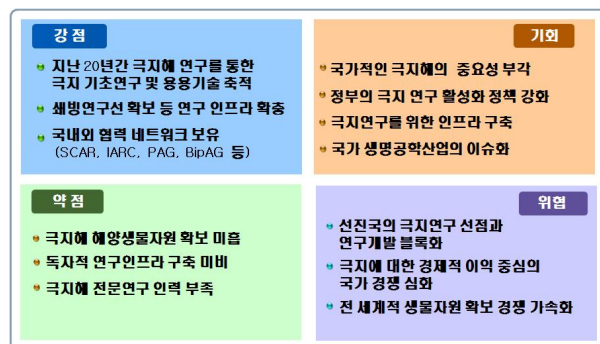


Fig. 2-4. Analysis of SWAT.

제 3 장 연구개발수행 내용



제 3 장 연구개발수행 내용

제 1 절 연구수행목표 및 방법

1. 최종목표

- 양극해 해양생물 탐사와 대사체 분석을 통한 극지 해양생물 보전가치 규명 및 활용기반 구축

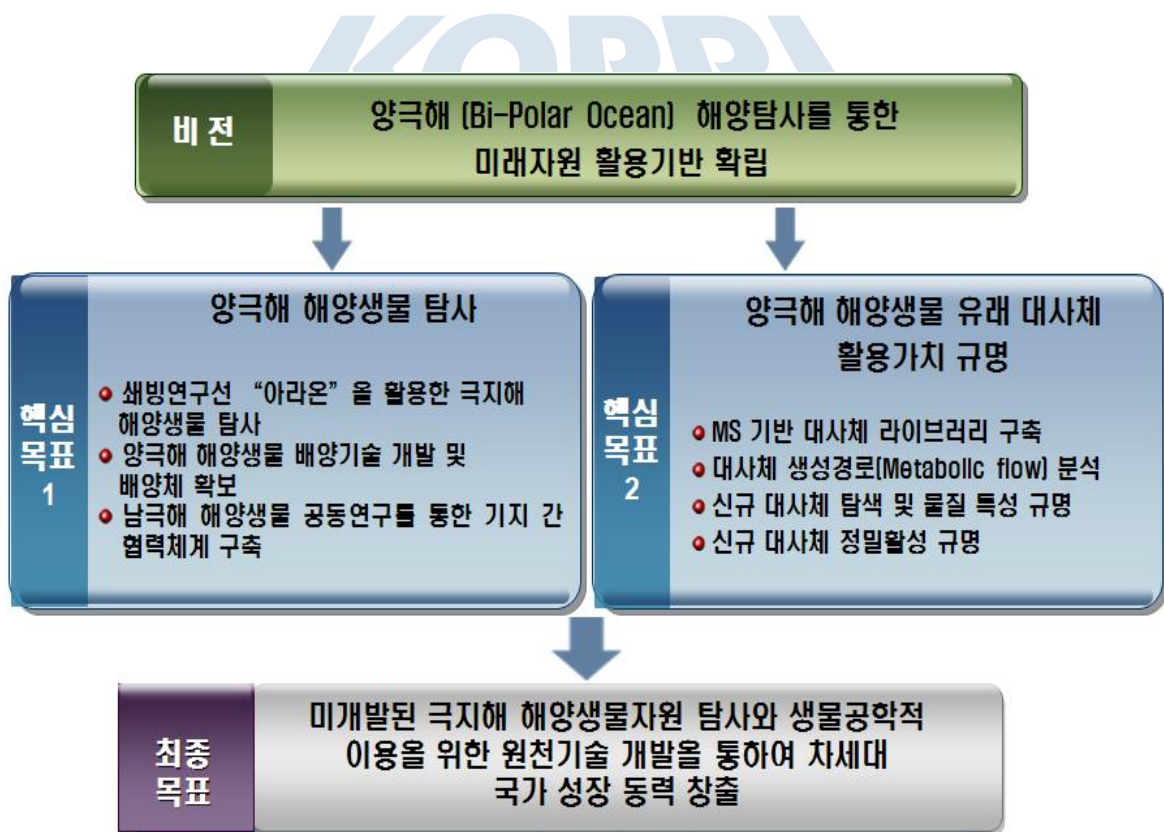


Fig. 3-1. Research contents flow of K-POD project.

2. 최종목표의 성격 및 설정근거

가. 최종목표의 성격

- (1) 국토해양부 2030 시나리오 1 (그린혁명)의 기후변화 대응을 위한 국토해양 7대 트렌드 사업과 Green up-30대 과제에 포함된 “극한지 탐사 및 장비개발 사업”에 부합한다.
- (2) 국토해양부 “쇄빙연구선 아라온호를 활용한 종합연구계획(안) 도출 기획연구” 제안과제 1-3 ‘남극해 생태계 보전과 수산자원/희귀생물자원 활용 연구’ 부분과 부합한다.
- (3) 극지해 해양생물자원을 국가 미래자원으로 인식하고 즉각적이며 지속적인 종합 연구시스템을 구축한다.
- (4) 2009년 쇄빙연구선 “아라온”의 건조에 따라 접근이 어려웠던 결빙해역으로의 접근이 가능해지고, 남북극해 지역을 대상으로 독자적인 극지해 해양생물자원 연구 인프라 활용한다.
- (5) 남극조약협약의 당사국으로서의 남극환경보호에 대한 의무 이행 및 남극 제2기 지인 ‘장보고과학기지’ 건설에 대한 국제사회의 동의 등 국가 간 협력 확보한다.
- (6) 극지해 해양생물 탐사와 대사체 분석을 통한 극지 해양생물 보전가치 규명 및 활용기반 구축을 통한 국가생물공학산업에 기여한다.
- (7) 정부의 극지정책 선진화 방안(2012년 11월 23일)과 남·북극을 아우르는 Bi-Polar(양극) 정책과 부합된다.

나. 최종목표의 설정근거

- (1) 지구생물체의 80%를 차지하는 해양생물, 특히 남북극해 해양생물은 전 세계적으로 아직 연구개발이 미흡한 부분으로 다양한 신규 화학골격의 대사체를 가지고 있다.
- (2) 세계 생물공학시장은 연평균 13%의 성장을 통해 2015년 약 2,500억\$를 상회할 것으로 예상되며, 이중 10% 이상을 해양생물공학제품이 차지할 것으로 전망되어 국제 경쟁력 있는 해양생물소재의 탐색 및 산업화를 위한 극지해 해양환경의 생물자원을 확보가 중요하다.

- (3) 극한환경에 적응한 다양한 극지해 미답해역 해양생물 종 다양성 확보, 적응 기작 이해, 유전자 확보, 신규 대사체 규명 및 활용연구를 통한 극지바이오 선도연구가 시급하다.
- (4) “남극환경보호의정서”에 의한 극지자원 개방시점에 대비하여 극지자원 연구부분에 대한 장기적 연구프로그램 필요하다.
- (5) 현재 치열한 남극해 생태계 확보를 위하여 동남극해 해양생태계 자원에 대한 체계적, 친환경적 활용방안에 대한 대책이 시급하다.
- (6) 극지해 해양생물 자원으로부터 유용한 신소재를 발굴하는 것은 기존에 육상 생물에 국한되어 왔던 생명공학 연구의 한계를 극복하여 새로운 바이오 소재 및 신기술 개발의 측면에서 무한가치가 있다.
- (7) 남극 제2기지인 “장보고기지”를 2014년 Terra Nova Bay (TNB)에 건설함에 따라 남극 해양생물자원 연구를 진행하기 위한 연구거점이 확보될 것이며, “장보고기지”의 활용도를 극대화하고, 이를 독자적인 해양생물자원 활용연구를 진행할 수 있는 기반시설로 활용한다.
- (8) 이태리와 로스해 해양보호구역 연구를 위한 상호 간 국제협력을 통해 각국의 쇄빙연구선을 조사지역에 투입하고 우리나라의 대륙기지 건설완공 전까지는 인근에 위치한 이태리 마리오주켈리 기지를 연구 거점으로 활용 가능
- (9) 남·북극 영유권 분쟁과 자원개발 시점에 대비하여 적극적인 국가 대응체계 마련을 위한 기초역량 확보가 중요하다.
- (10) 극지해 생물자원 탐사 및 확보를 통한 국민정서 강화, 범국민 자긍심 고취 및 대국민 홍보·교육을 제고한다.

3. 연차별 연구목표 및 내용

가. 1차년도

해당연도 연구개발 목표	양극해 해양생물 탐사 (북극 척치해 1-1 해역) 및 해양생물 유래 대사체 활용가치 규명
-----------------	--

연 차	연구목표	주요 연구내용
1차 년도	양극해 해양생물 탐사 : 북극 척치해 1-1해역	■ 채빙연구선 “아라온”을 활용한 해양생물 탐사 (27 정점 이상) - 북극 척치해 해양생물 확보 : 해양-바이러스, 미생물, 방선균, 미세조류, 저서생물 등 400 점 이상 - 환경유래 메타게놈 확보 : 해수, 저질토 유래 1,500 Mb 이상
		■ 양극해 해양생물 배양기술 개발 - 자동화 해양생물 배양시스템 구축 - 해양생물 배양세포 분리기술 확보 - 저서생물 유래 난배양성 공생 미생물 확보
		■ 남극 해양생물 공동연구를 통한 기지 간 협력체계 구축 - 한-이태리 공동연구를 위한 정보공유 - 양국 간 공동연구 MOU 체결
	양극해 해양생물 유래 대사체 활용 가치 규명	■ MS 기반 대사체 라이브러리 구축 - 북극 척치해 해양생물 추출물 확보 - 추출물 단일물질 분리 및 확보 - 해양생물 유전자 확보 - 대사체 MS 라이브러리 확보 및 분석 - 대사체 DB 프로토 타입 확보 - FT-IR 장비 구축
		■ 신규 대사체 탐색 및 물질특성 규명 (최고 활성의 POSITIVE CONTROL과 비교함) - 의약품 1차 스크리닝 시스템 기술 확보 : 6개 항목 (1) MRSA-항생, (2) 항진균(antifungal agent), (3) 항산화(antioxidant), (4) 뇌암(GBM), (5) 골대사 (Born moderating), (6) 백혈병(APL) - 의약품 대사체 탐색 : PTP1B 저해제 - 산업용 대사체 탐색 (1) 공정용 저온효소 : 분해효소 생산균주 확보 (2) 산업용 바이오폴리머 : 바이오폴리머 생산균주 확보 - 신규물질 구조분석 및 특성규명
		■ 신규 대사체 정밀활성 규명 - 의약품 치료제 개발을 위한 정밀활성 기술 개발 : 항암 (뇌암 : GBM), 백혈병 (APL), 골다공증 및 골대사 (Born moderating)
	대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악 (협동과제)	■ 모델생물종들을 이용하여 자외선의 조사에 따른 영양단계별 oxidative stress/DNA repair 관련 유전자들의 발현 변화 분석 - Lab-based 생물종을 이용하여 자외선의 조사에 따른 영양단계별 ROS 및 산화적 스트레스를 분석 - 영양단계별 생물종으로부터 산화적 스트레스 및 DAN repair에 관련된 전체 유전자를 확보 - 영양단계별 생물종들의 산화적 스트레스 및 DNA repair에 관련된 유전자의 발현 변화를 Q-PCR을 이용하여 분석
		■ 대사체 분석을 위한 생물시료의 추출 및 전처리 조건 확립/ HPLC 및 MS의 분석조건 확립분리, 정제 - 해양생물의 수집 및 대조 표본을 확립하고 최적의 전처리 조건 확립 - 대사체 분석을 위한 시료들의 추출과 이에 대한 최적의 분석 조건 확립

나. 2차년도

해당연도 연구개발 목표	양극해 해양생물 탐사 (남극 로스해 1-1 해역) 및 해양생물 유래 대사체 활용가치 규명
-----------------	--

연 차	연구목표	주요 연구내용
2차 년도	양극해 해양생물 탐사 : 남극 로스해 1 해역	- 쇄빙연구선 “아라온”을 활용한 해양생물 탐사 (15 정점) - 남극 로스해 1-1 해역 : 해양-바이러스 10주, 미생물 200 점 , 방선균 10점, 플랑크톤 10 점, 저서생물 70점 등 300점 이상 (Core 시료로부터 혐기성 미생물 분리, 저서생물로부터 난배양성 미생물 확보) - 환경유래 메타게놈 확보 : 해수, 저질토 유래 1,500 Mb 이상 - 남극 해양생물 공동연구를 통한 기지 간 협력체계 구축 - 남극 테라노바만 Silverfish Bay 정착빙 지역 및 연안생태계 구조파악 (해빙으로부터 노출된 지역의 환경 및 생태계 조사, 남극은어 산란장 조사)
	양극해 해양생물 유래 대사체 활용 가치 규명	- MS 기반 대사체 라이브러리 구축 - 북극 척치해 및 남극 로스해 해양생물 추출물 확보 - 추출물 단일물질 분리 및 확보 - 해양생물 유전자 확보 - 추출물 DB 프로토 타입 확보 - 대사체 라이브러리 확보 및 분석 - 대사체 DB 시스템 시험 운영 - ESI Q-TOF MS/MS 시스템 구축 (1/3건) - 신규 대사체 탐색 및 물질특성 규명 (최고 활성의 POSITIVE CONTROL과 비교함) - 의약품 대사체 활성 : (1) PTP1B inhibitor, (20 MRSA-항생제), (3) 항산화, (4) 항균 제, (5) 뇌암, (6) 골다공증, (7) 백혈병, 8) Sirtuin 안정화제 등 8개 항목 신규 대사체 탐색 - 산업용 대사체 탐색 및 특성 규명 (1) 공정용 저온효소 : protease, lipase 등 분해효소 (2) 산업용 바이오폴리머 : 항동결 바이오폴리머 등 - 신규물질 구조분석 및 특성규명 - 생물 배양생산에 의한 물질생산 - 신규 대사체 정밀활성 규명 - 신규 바이오소재 정밀활성 규명 (3개 이상) (1) 의약활성 도출물질 정밀검증 1건 (2) 효소개량 및 활용검증 1건 (3) 산업용 바이오폴리머 활용검증 1건
	대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악 (협동과제)	- 먹이망 및 배양조건의 변화에 따른 영양단계별 insulin signaling pathway 관련 유전자의 발현 변화 분석 - Insulin signaling pathway 관련 유전자들 확보 - Lab-based 생물종들을 이용하여 먹이망에 따른 유전자들의 발현양상 분석 - 해양생물들의 먹이망 및 배양조건의 변화에 따른 영양단계별 대사물질분석 및 그 물질의 분리, 정제 - HPLC 및 MS 기반 metabolome DB 구축, DB를 기반으로 대사과정에 관련된 특이 대사 물질을 분리 및 정제

다. 3차년도

해당연도 연구개발 목표	양극해 해양생물 탐사 (북극 보포트해 1-1 해역) 및 해양생물 유래 대사체 활용가치 규명
-----------------	---

연 차	연구목표	주요 연구내용
3 차 년 도	양극해 해양생물 탐사 : 북극 보포트해 1-1 해역	- 채빙연구선 “아라온”을 활용한 해양생물 탐사 (15 정점 이상) - 해양바이러스 5점, 해양미생물 200점, 해양진균 40점, 해양플랑크톤 15표, 저서생물 40점 등 300점 이상 - 환경유래 메타게놈 확보 : 해수, 저질토 유래 1,500 Mb 이상 - 해양생물자원 기탁 200주 이상 (동정 후 가능한 범위에서 변동 가능성 있음)
		- 남극 해양생물 공동연구를 통한 기지 간 협력체계 구축3) - 남극 동기(6월~8월)의 장보고기지인근의 정착빙에서 남극은어 생활사 조사 (K-POD) ‘Cape Wasihington과 Silverfish Bay에서 남극은어 은신처 생태조사 (Gen Uni.)
	양극해 해양생물 유래 대사체 활용 가치 규명	- MS 기반 대사체 라이브러리 구축 - 양극해 해양생물 추출물 확보 - 추출물 단일물질 분리 (5건 이상) 및 추출물 DB 작성 - 해양생물 유전자 확보 - 대사체 라이브러리 확보 및 대사체 DB 작성 - 신규 대사체 탐색 및 물질특성 규명 - 의약품 대사체 활성 (5~8 항목) (1) PTP1B inhibitor, (2) 치매, (3) 항염증, (4) 면역활성, (5) Sirtuin 안정화제, [추가 : (1) 뇌암, (2) 백혈병(APL), (3) 골대사 조절] - 산업용 대사체 탐색 및 특성 규명 (1) 공정용 저온효소 (protease 등) (2) 산업용 바이오폴리머 (항동결 : ANP) - 신규물질 구조분석 및 특성규명 - Lab-scale 물질생산 : Lobaric acid 합성 검증 및 효소생산 - 신규 대사체 정밀활성 규명 - 신규 바이오소재 정밀활성 규명 (3개 이상) (1) 의약활성 도출물질 정밀검증 (1건 이상) : Lobarstin (뇌암 병용치료제), Ramalin (치매 치료제) 등 (2) 효소개량 및 활용검증 (1건 이상) : P66-1 (세척제) 등 (3) 산업용 바이오폴리머 활용검증 (1건 이상) : P-Arc 20, P-21653 (혈액보존) 등
	대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악	- 극지서식 생물을 중심으로 자외선의 조사에 따른 영양단계별 oxidative stress 관련 유전자의 발현 변화 분석 (협동주관) - UV-B 조사에 따른 biomarker 유전자군 발굴 - 극지 생물종들을 이용하여 자외선 조사에 따른 유전자들의 발현양상 분석 - 환경 요인 변화에 따른 해양 생물 대사물질 분석 및 지표 설정 (협동위탁) - 해양생물들의 UV와 PCB 처리에 따른 시료 확보 - 해양생물들의 환경적 요인에 따른 대사물질 분석 - 대사물질 라이브러리 구축 및 지표 설정

라. 4차년도

해당연도 연구개발 목표	양극해 해양생물 탐사 (남극 로스해 1-2 해역) 및 해양생물 유래 대사체 활용가치 규명
-----------------	--

연 차	연구목표	주요 연구내용
4 차 년 도	양극해 해양생물 탐사 : 남극 로스해 1-2 해역	- 채빙연구선 “아라온”을 활용한 해양생물 탐사 (15 정점 이상) - 해양-바이러스 2점, 미생물 230점, 진균 10점, 플랑크톤 10점, 저서생물 50점 등 300점 이상 목표 - 환경유래 메타게놈 확보 : 해수, 저질토 유래 1,500 Mb 이상 - 해양생물 분류동정 및 기탁 - 남극 해양생물 공동연구를 통한 기지 간 협력체계 구축3) - 남극은어의 생활사에 따른 시·공간적 환경특성 규명 : 남극 로스해 장보고기지에 서식하는 남극은어(Silver fish) 생활사에 따른 시·공간적 특성 분석
	양극해 해양생물 유래 대사체 활용가치 규명	- MS 기반 대사체 라이브러리 구축 - 양극해 해양생물 추출물 확보 - 추출물 단일물질 분리 및 확보 - 해양생물 유전자 확보 - 대사체 라이브러리 확보 및 분석 - 신규 대사체 탐색 및 물질특성 규명 - 의약품 대사체 활성 : (1) PTP1B inhibitor, (2) 항염증, (3) 치매, (4) 암세포 억제 (5) 면역활성 등 5개 항목에 대한 신규 대사체 탐색 - 산업용 대사체 탐색 및 특성 규명 (1) 공정용 저온효소 : protease, lipase 등 분해효소 (2) 산업용 바이오폴리머 : 항동결 바이오폴리머 - 신규물질 구조분석 및 특성규명 - 신규 및 기 확보 대사체의 상용화 개선 (3개 이상) - 의약활성 도출물질 정밀검증 (1건 이상) : Ramalin 정밀검증, Lobaric acid 항당뇨 활용검증 등 - 효소개량 및 활용검증 (1건 이상) : P66-1 (세척제) 등 - 산업용 바이오폴리머 활용검증 (1건 이상) : P-Arc 20, P-21653 (혈액보존) 등 - 물질 및 유도체 합성 규명과 최적화 - 생물 배양생산에 의한 물질생산
	대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악	- 극지생물종 확보 및 대량배양 조건 확립을 통한 극지생물종 유전체 분석 - 극지생물종의 배양조건 확립 - 극지생물종의 유전체 분석 - 극지 생물종들을 이용하여 먹이망에 따른 유전자들의 발현양상 분석 - 환경 요인에 따른 해양생물의 대사경로 분석 및 신규 해양생물로부터 유용자원 탐색 - 환경 요인에 따른 해양생물의 대사경로 분석 - 신규 해양생물로부터 유용자원 탐색

마. 5차년도

해당연도 연구개발 목표	양극해 해양생물 탐사 (남극 로스해 1-2 해역 재탐사) 및 해양생물 유래 대사체 활용가치 규명	
연 차	연구목표	주요 연구내용
5 차 년도	양극해 해양생물 탐사 : 남극 로스해 1-2 해역 재탐사	2015/16 남극 3항차 : 남극 로스해 1-2해역 해양 생물자원 재 탐사 : 6개 정점 - 기 확보 해양시료 및 남극 로스해 1-2 해역 유래 해양미생물 160점, 해양진균 10점, 플랑크톤 5점, 저서생물 30점 등 200 점 이상 목표 - 환경 유래 메타게놈 확보 : 해수, 저질토 유래 1,500 Mb 이상 - 확보한 양극해 해양생물 동정 및 기탁(200 점 이상) - 남극 해양생물 공동연구를 통한 기지 간 협력체계 구축 - 남극은어의 생활사에 따른 시·공간적 환경특성 규명 : 남극 은어의 수정 이후 배형성 단계 발생 형태학적 특성 규명 및 초기 생활사 완성
	양극해 해양생물 유래 대사체 활용가치 규명	- MS 기반 대사체 라이브러리 구축 - 양극해 해양생물 추출물 확보 (20건 이상) - 추출물 단일물질 분리 및 확보 (10건 이상) - 해양생물 유전자 확보 (15건 이상) - 대사체 라이브러리 확보 및 분석 (300건 이상) - 신규 대사체 탐색 및 물질특성 규명 - 의약품 대사체 활성 : (1) PTP1B inhibitor, 2) MRSA-항생제, (3) 항산화, (4) 항균제, (5) 항염증, (6) 치매, (7) 암세포억제 (8) 면역활성 등 8개 항목에 대한 신규 대사체 탐색 - 산업용 대사체 탐색 및 특성 규명 : 공정용 저온효소(protease, lipase 등 분해효소), 산업용 바이오폴리머(항동결 바이오폴리머) : 2건 이상 - 신규물질 구조분석 및 특성규명 : 5건 이상 - 신규 및 기 확보 대사체의 상용화 개선 (3개 이상) - 의약활성 도출물질 정밀검증 (1건 이상) : Ramalin 정밀검증, Lobaric acid 항당뇨 활용검증 등 - 효소 개량 및 활용 검증 (1건 이상) : P66-1 (세척제) 등 - 산업용 바이오폴리머 활용검증 (1건 이상) : P-21653 (혈액보존) 등 - 물질 및 유도체 합성 규명과 최적화 : 1건 - 생물 배양생산에 의한 물질생산 : 1건
	대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악	- 극지서식 생물을 중심으로 환경변화(자외선, 온도, 영양)에 반응하는 유전체 분석 - 배양 조건에 따른 Insulin signaling pathway 관련 유전자들 확보(10건 이상) - 극지 생물종들을 이용하여 먹이망에 따른 유전자들의 발현양상 분석 및 논문 투고 - 환경 요인에 따른 해양생물의 대사경로 분석 및 신규 해양생물로부터 유용자원 탐색 - 극지 유래 해양생물의 유용자원 탐색 - 극지 유래 해양생물의 유용 대사물질 분리 및 구조 동정

4. 연도별 주요 추진 일정

[illegible]

[illegible]

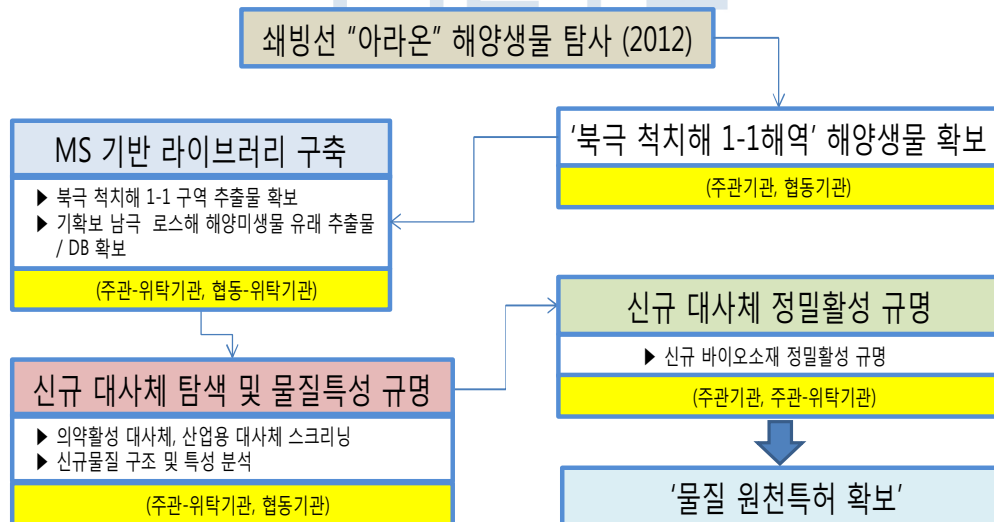
5. 연구개발 추진전략

가. 1차년도 (2012년도)

(1) 연구일정



(2) 연구개발의 추진체계



(3) 연구추진 계획안

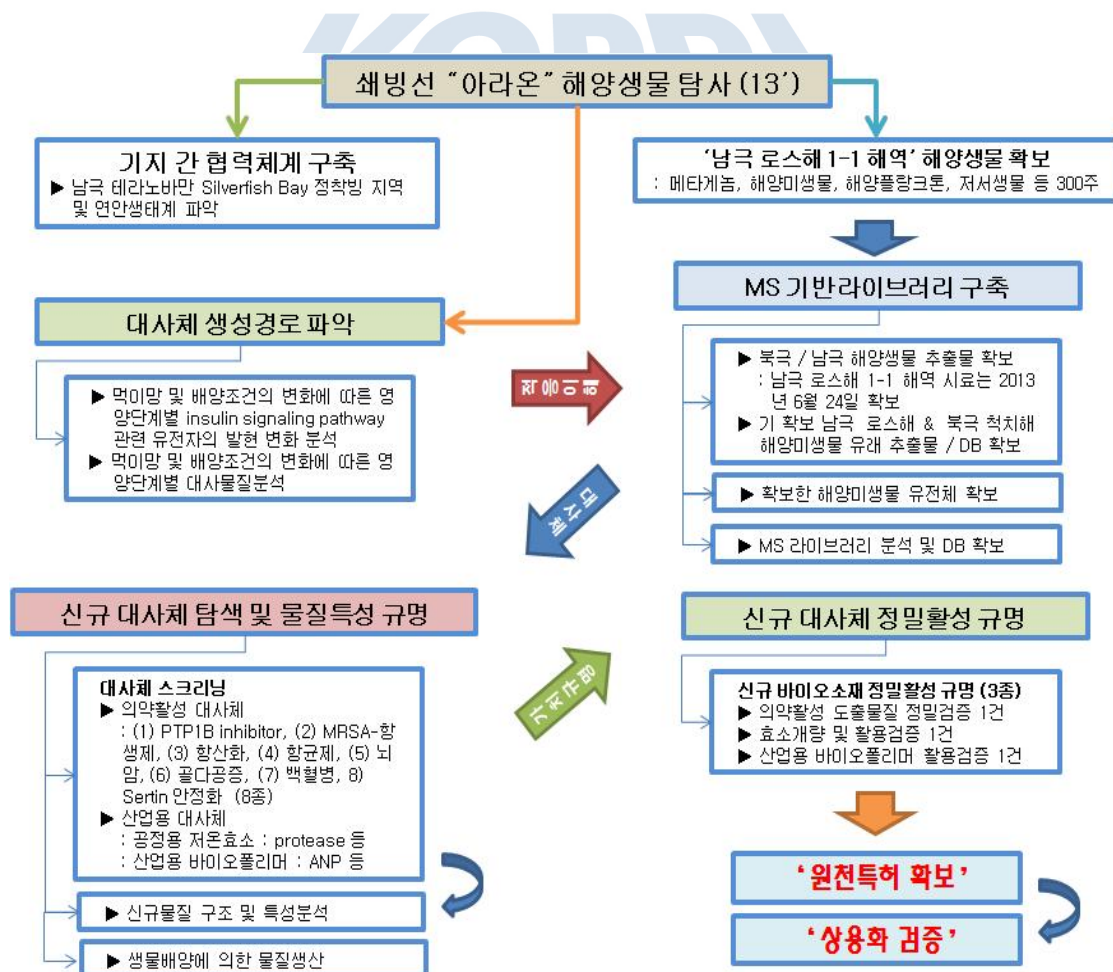
연 차	연구목표	주요 연구내용
1차 년도	■ 양극해 해양생물 탐사 : 북극 척치해 1-1 해역	■ 쇄빙연구선 “아라온”을 활용한 해양생물 탐사 (27 정점) - 북극 척치해 1-1 해역 해양생물 확보 : 해양-바이러스, 미생물, 방선균, 미세조류, 저서생물 등 400 점 이상 - 환경유래 메타게놈 확보 : 해수, 저질토 유래 1,500 Mb 이상
		■ 양극해 해양생물 배양기술 개발 - 자동화 해양생물 배양시스템 구축 - 해양생물 배양세포 분리기술 확보 - 저서생물 유래 난배양성 공생 미생물 확보
		■ 남극 해양생물 공동연구를 통한 기지 간 협력체계 구축 - 한-이태리 공동연구를 위한 정보공유 - 양국 간 공동연구 MOU 체결
	■ 양극해 해양생물 유래 대사체 활용 가치 규명	■ MS 기반 대사체 라이브러리 구축 - 북극 척치해 해양생물 추출물 확보 - 추출물 단일물질 분리 및 확보 - 해양생물 유전자 확보 - 대사체 MS 라이브러리 확보 및 분석 - 대사체 DB 프로토 타입 확보 - FT-IR 장비 구축
		■ 신규 대사체 탐색 및 물질 특성 규명 - 의약품 1차 스크리닝 시스템 기술 확보 : 6개 항목 (1) MRSA-항생, (2) 항진균(antifungal agent), (3) 항산화(antioxidant), (4) 뇌암(GBM), (5) 골대사(Born moderating), (6) 백혈병(APL) 등 - 의약품 대사체 탐색 : PTP1B 저해제 - 산업용 대사체 탐색 (1) 공정용 저온효소 : 분해효소 생산균주 확보 (2) 산업용 바이오폴리머 : 바이오폴리머 생산균주 확보 - 신규물질 구조분석 및 특성규명
	■ 대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악 (협동과제)	■ 신규 대사체 정밀활성 규명 - 의약품 치료제 개발을 위한 정밀활성 기술 개발 : 항암 (뇌암 : GBM), 백혈병 (APL), 골다공증 및 골대사 (Born moderating)
		■ 모델 생물종들을 이용하여 자외선의 조사에 따른 영양단계별 oxidative stress / DNA repair 관련 유전자들의 발현 변화 분석 ■ 대사체 분석을 위한 생물시료의 추출 및 전처리 조건 및 HPLC 및 MS의 분석조건 확립

나. 2차년도 (2013년도)

(1) 연구일정



(2) 연구개발의 추진체계



(3) 연구추진 계획안

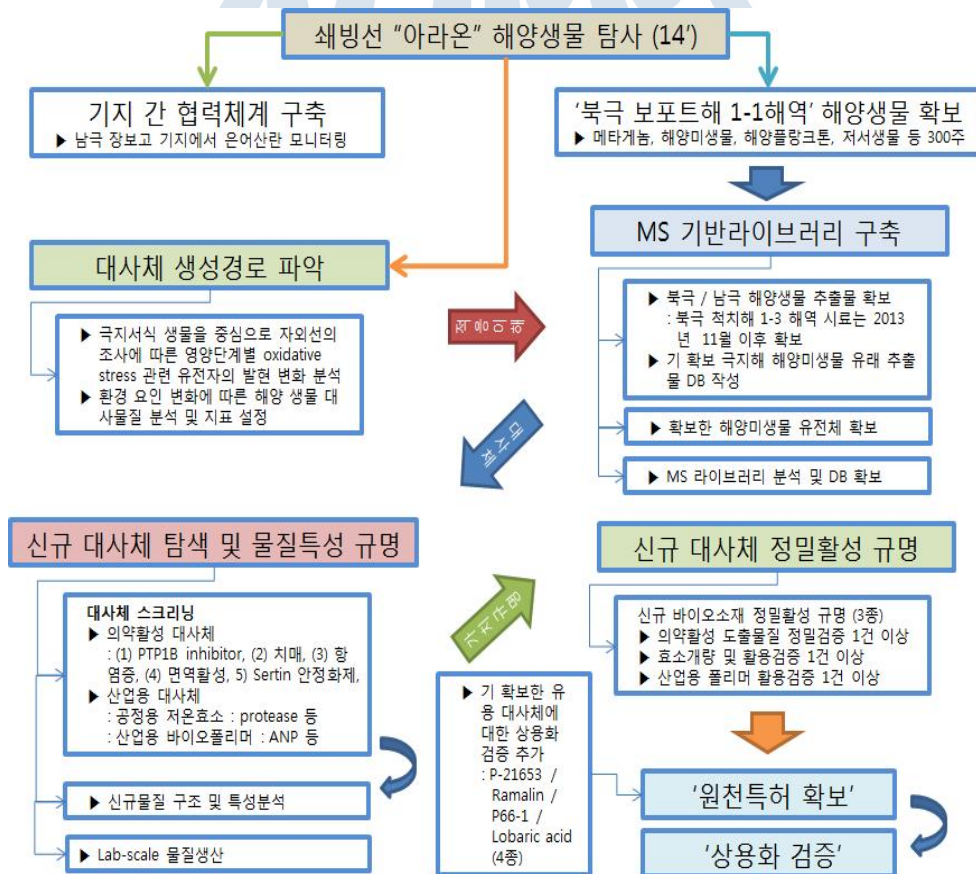
연 차	연구목표	주요 연구내용
2차 년도	양극해 해양생물 탐사 : 남극 로스해 1 해역	- 쇄빙연구선 “아라온”을 활용한 해양생물 탐사 (15 정점) - 남극 로스해 1-1 해역 : 해양-바이러스 10주, 미생물 200주, 방선균 10주, 플랑크톤 10주, 저서생물 70주 등 300주 이상 (Core 시료로부터 혐기성 미생물 분리, 저서생물로부터 난배양성 미생물 확보) - 환경유래 메타게놈 확보 : 해수, 저질토 유래 1,500 Mb 이상 - 남극 해양생물 공동연구를 통한 기지 간 협력체계 구축 - 남극 테라노바만 Silverfish Bay 정착빙 지역 및 연안생태계 구조파악 (해빙으로부터 노출된 지역의 환경 및 생태계 조사, 남극어어 산란장 조사)
	양극해 해양생물 유래 대사체 활용 가치 규명	- MS 기반 대사체 라이브러리 구축 - 북극 척치해 및 남극 로스해 해양생물 추출물 확보 - 추출물 단일물질 분리 및 확보 - 해양생물 유전자 확보 - 추출물 DB 프로토타입 확보 - 대사체 라이브러리 확보 및 분석 - 대사체 DB 시스템 시험 운영 - ESI Q-TOF MS/MS 시스템 구축 (1/3건) - 신규 대사체 탐색 및 물질특성 규명 (최고 활성의 POSITIVE CONTROL과 비교함) - 의약품 대사체 활성 : (1) PTP1B inhibitor, (2) MRSA-항생제, (3) 항산화, (4) 항균제, (5) 뇌암, (6) 골다공증, (7) 백혈병, 8) Sirtuin 안정화제 등 8개 항목 신규 대사체 탐색 - 산업용 대사체 탐색 및 특성 규명 (1) 공정용 저온효소 : protease, lipase 등 분해효소 (2) 산업용 바이오폴리머 : 항동결 바이오폴리머 등 - 신규물질 구조분석 및 특성규명 - 생물 배양생산에 의한 물질생산 - 신규 대사체 정밀활성 규명 - 신규 바이오소재 정밀활성 규명 (3개 이상) (1) 의약활성 도출물질 정밀검증 1건 (2) 효소개량 및 활용검증 1건 (3) 산업용 바이오폴리머 활용검증 1건
	대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악 (협동과제)	- 먹이망 및 배양조건의 변화에 따른 영양단계별 insulin signaling pathway 관련 유전자의 발현 변화 분석 - Insulin signaling pathway 관련 유전자들 확보 - Lab-based 생물종들을 이용하여 먹이망에 따른 유전자들의 발현양상 분석 - 해양생물들의 먹이망 및 배양조건의 변화에 따른 영양단계별 대사물질분석 및 그 물질의 분리, 정제 - HPLC 및 MS 기반 metabolome DB 구축, DB를 기반으로 대사과정에 관련된 특이 대사물질을 분리 및 정제

다. 3차년도 (2014년도)

(1) 연구일정



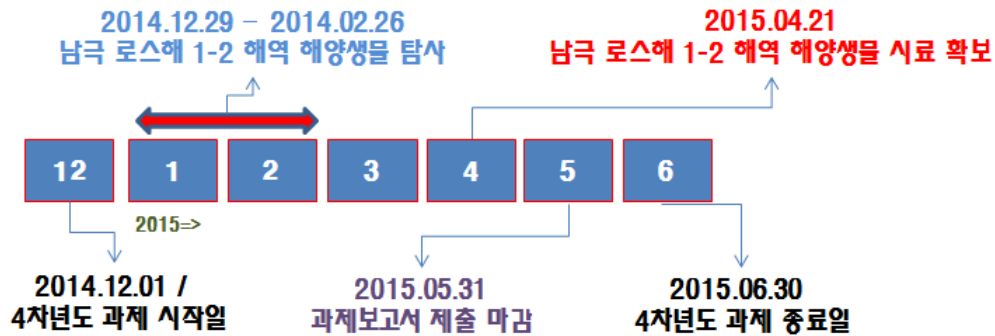
(2) 연구개발의 추진체계



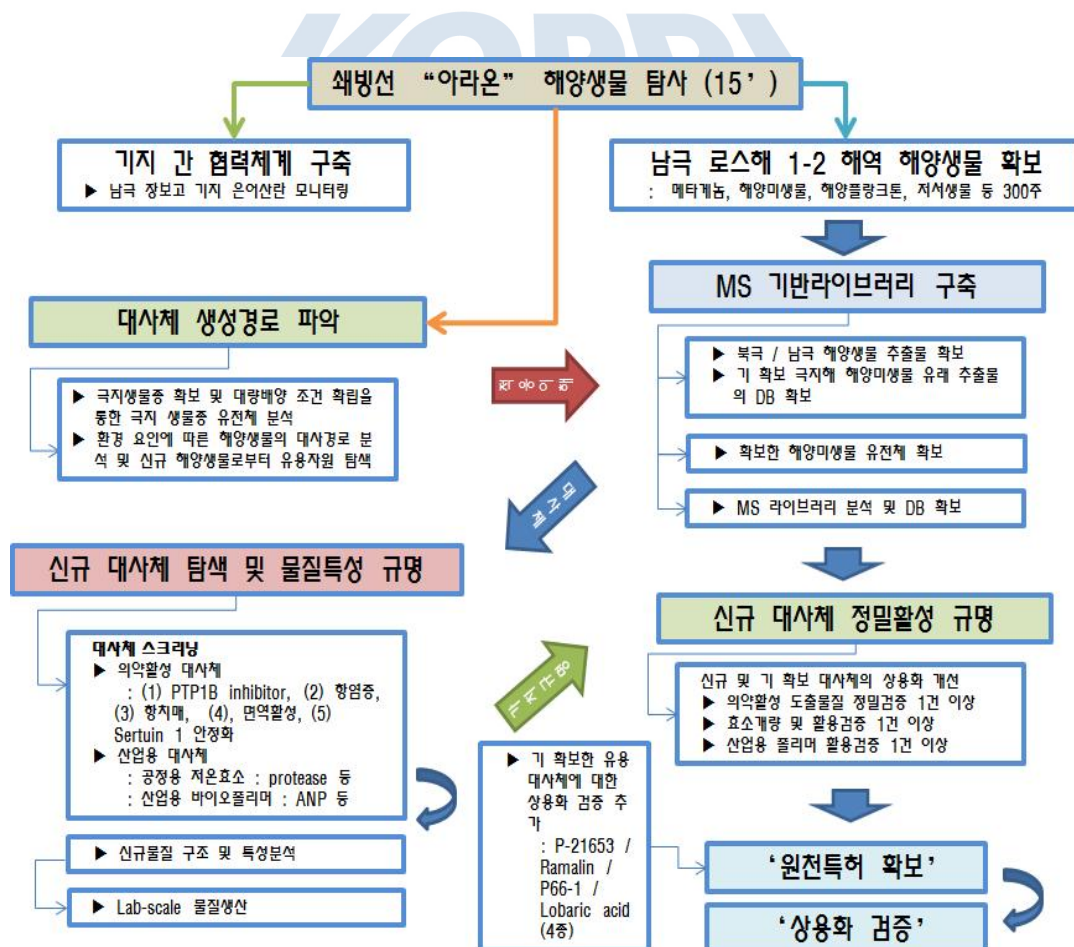
(3) 연구추진 계획안

연 차	연구목표	주요 연구내용
3 차 년도	양극해 해양생물 탐사 : 북극 보포트해 1-1 해역	- 새빙연구선 “아라온”을 활용한 해양생물 탐사 (15 정점 이상) - 북극 보포트해 1-1 해역 : 해양바이러스 5주, 해양미생물 200주, 해양진균 40주, 해양플랑크톤 15주, 저서생물 40주 등 300주 이상(저서생물로부터 공생 미생물 확보) - 환경유래 메타게놈 확보 : 해수, 저질토 유래 1,500 Mb 이상 - 해양생물자원 기탁 200주 이상 (동정 후 가능한 범위에서 변동 가능성 있음)
		- 남극 해양생물 공동연구를 통한 기지 간 협력체계 구축 - 남극 동기(6월~8월)의 장보고기지인근의 정착빙에서 남극은어 생활사 조사 (K-POD) ‘Cape Washington과 Silverfish Bay에서 남극은어 은신처 생태조사 (Gen Uni.)
	양극해 해양생물 유래 대사체 활용 가치 규명	- MS 기반 대사체 라이브러리 구축 - 양극해 해양생물 추출물 확보 - 추출물 단일물질 분리 (5건 이상) 및 추출물 DB 작성 - 해양생물 유전자 확보 - 대사체 라이브러리 확보 및 대사체 DB 작성 - 신규 대사체 탐색 및 물질특성 규명 - 의약품 대사체 활성 (8 항목) (1) PTP1B inhibitor, (2) 치매, (3) 항염증, (4) 면역활성, (5) Sirtuin 안정화제, [추가 : (1) 뇌암, (2) 백혈병(APL), (3) 골대사 조절] - 산업용 대사체 탐색 및 특성 규명 (1) 공정용 저온효소 (protease 등) (2) 산업용 바이오폴리머 (항동결 : ANP) - 신규물질 구조분석 및 특성규명 - Lab-scale 물질생산 : Lobaric acid 합성 검증 및 효소생산 - 신규 대사체 정밀활성 규명 - 신규 바이오소재 정밀활성 규명 (3개 이상) (1) 의약활성 도출물질 정밀검증 (1건 이상) : Lobarstin (뇌암 병용치료제), Ramalin (간경화치료제) 등 (2) 효소개량 및 활용검증 (1건 이상) : P66-1 (세척제) 등 (3) 산업용 바이오폴리머 활용검증 (1건 이상) : P-Arc 20, P-21653 (혈액보존) 등
	대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악	- 극지서식 생물을 중심으로 자외선의 조사에 따른 영양단계별 oxidative stress 관련 유전자의 발현 변화 분석 - UV-B 조사에 따른 biomarker 유전자군 발굴 - 극지 생물종들을 이용하여 자외선 조사에 따른 유전자들의 발현양상 분석 - 환경 요인 변화에 따른 해양 생물 대사물질 분석 및 지표 설정 - 해양생물들의 UV와 PCB 처리에 따른 시료 확보 - 해양생물들의 환경적 요인에 따른 대사물질 분석 - 대사물질 라이브러리 구축 및 지표 설정

(1) 연구일정



(2) 연구개발의 추진체계



(3) 연구추진 계획안

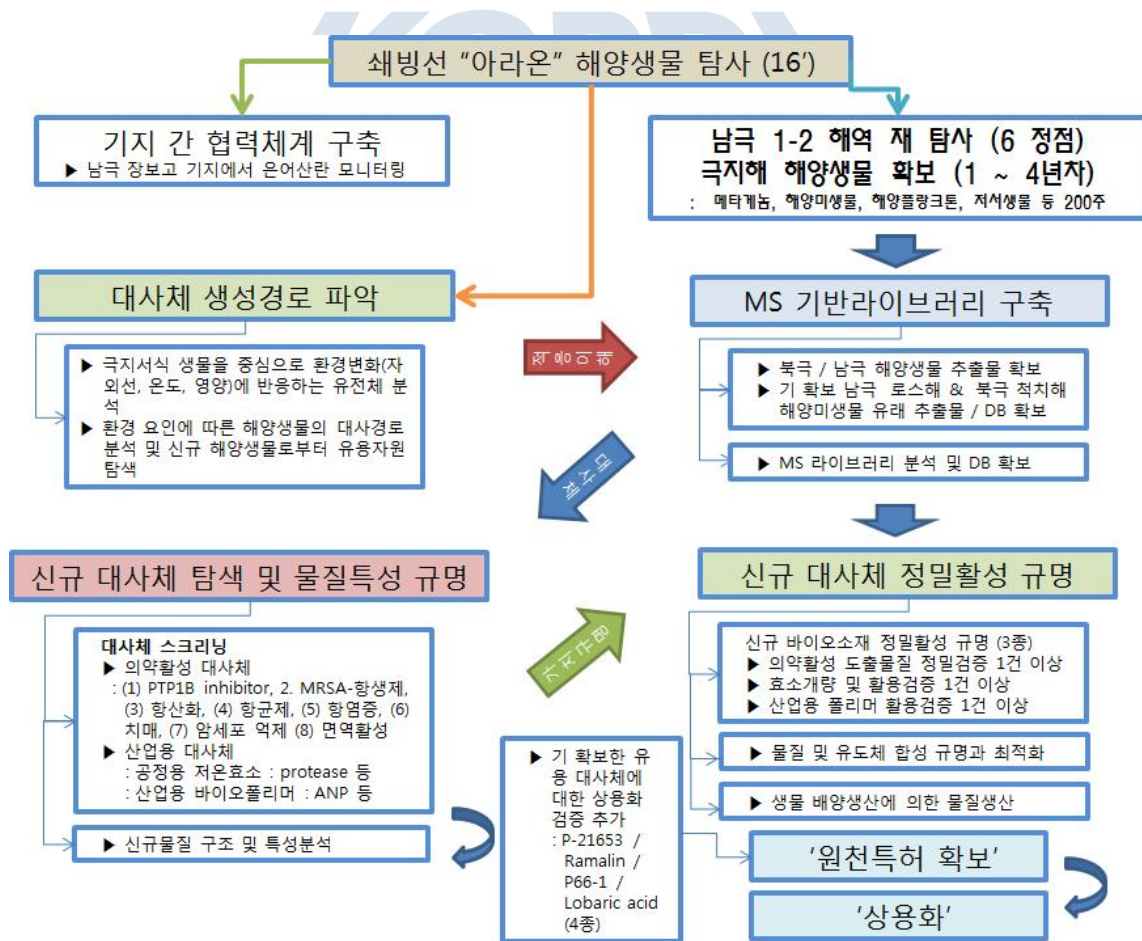
연 차	연구목표	주요 연구내용
4차 년도	■ 양극해 해양생물 탐사 : 남극 로스해 1-2 해역	■ 쇄빙연구선 “아라온”을 활용한 해양생물 탐사 (15 정점) - 쇄빙연구선 “아라온”을 활용한 해양생물 탐사 (15 정점 이상) - 해양-바이러스 2점, 미생물 230점, 진균 10점, 플랑크톤 10점, 저서생물 50점 등 300점 이상 목표 - 환경유래 메타게놈 확보 : 해수, 저질토 유래 1,500 Mb 이상 - 북극 보포트해 1-1 해역의 확보 해양생물 분리 및 동정 (보고사항)
		■ 남극 해양생물 공동연구를 통한 기지 간 협력체계 구축 - 남극은어의 생활사에 따른 시·공간적 환경특성 규명 : 로스해 장보고기지 남극은어의 생활사에 따른 시·공간적 특성 분석 (2차)
	■ 양극해 해양생물 유래 대사체 활용가치 규명	■ MS 기반 대사체 라이브러리 구축 - 양극해 해양생물 추출물 확보 - 추출물 단일물질 분리 및 확보 - 해양생물 유전자 확보 - 대사체 라이브러리 확보 및 분석
		■ 신규 대사체 탐색 및 물질 특성 규명 - 의약품 대사체 활성 : (1) PTP1B inhibitor, (2) 항염증, (3) 치매, (4) 암세포 억제 (5) 면역활성 등 5개 항목에 대한 신규 대사체 탐색 - 산업용 대사체 탐색 및 특성 규명 (1) 공정용 저온효소 : protease, lipase 등 분해효소 (2) 산업용 바이오폴리머 : 항동결 바이오폴리머 - 신규물질 구조분석 및 특성규명
		■ 신규 대사체 정밀활성 규명 - 신규 및 기 확보 대사체의 상용화 개선 (3개 이상) (1) 의약활성 도출물질 정밀검증 (1건 이상) : Ramalin 정밀검증, Lobaric acid 항당뇨 활용검증 등 (2) 효소개량 및 활용검증 (1건 이상) : P66-1 (세척제) 등 (3) 산업용 바이오폴리머 활용검증 (1건 이상) : P-Arc 20, P-21653 (혈액보존) 등 - 물질 및 유도체 합성 규명과 최적화 - 생물 배양생산에 의한 물질생산
	■ 대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악	■ 극지생물종 확보 및 대량배양 조건 확립을 통한 극지생물종 유전체 분석(협동주관) - 극지생물종의 배양조건 확립 - 극지생물종의 유전체 분석 - 극지 생물종들을 이용하여 먹이망에 따른 유전자들의 발현양상 분석
		■ 환경 요인에 따른 해양생물의 대사경로 분석 및 신규 해양생물로부터 유용자원 탐색(협동위탁) - 환경 요인에 따른 해양생물의 대사경로 분석 - 신규 해양생물로부터 유용자원 탐색

마. 5차년도 (2016년)

(1) 연구일정



(2) 연구개발의 추진체계



(3) 연구추진 계획안

연 차	연구목표	주요 연구내용
5 차 년도	양극해 해양생물 탐사 : 남극 로스해 1-2해역 재 탐사	2015/16 남극 3항차 : 남극 로스해 1-2해역 해양 생물자원 재 탐사 : 6개 정점 - 기 확보 해양시료 및 남극 로스해 1-2 해역 유래 해양미생물 160점, 해양진균 10점, 플랑크톤 5점, 저서생물 30점 등 200 점 이상 목표 - 환경 유래 메타게놈 확보 : 해수, 저질토 유래 1,500 Mb 이상 - 확보한 양극해 해양생물 동정 및 기탁(200 점 이상)
		- 남극 해양생물 공동연구를 통한 기지 간 협력체계 구축3) - 남극은어의 생활사에 따른 시·공간적 환경특성 규명 : 남극 은어의 수정 이후 배형성 단계 발생 형태학적 특성 규명 및 초기 생활사 완성
	양극해 해양생물 유래 대사체 활용가치 규명	- MS 기반 대사체 라이브러리 구축 - 양극해 해양생물 추출물 확보 (20건 이상) - 추출물 단일물질 분리 및 확보 (10건 이상) - 해양생물 유전자 확보 (15건 이상) - 대사체 라이브러리 확보 및 분석 (300건 이상) - 신규 대사체 탐색 및 물질특성 규명 - 의약품 대사체 활성 : (1) PTP1B inhibitor, 2) MRSA-항생제, (3) 항산화, (4) 항균제, (5) 항염증, (6) 치매, (7) 암세포억제 (8) 면역활성 등 8개 항목에 대한 신규 대사체 탐색 - 산업용 대사체 탐색 및 특성 규명 : 공정용 저온효소(protease, lipase 등 분해효소), 산업용 바이오폴리머(항동결 바이오폴리머) : 2건 이상 - 신규물질 구조분석 및 특성규명 : 5건 이상
	대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악	- 신규 및 기 확보 대사체의 상용화 개선 (3개 이상) - 의약활성 도출물질 정밀검증 (1건 이상) : Ramalin 정밀검증, Lobaric acid 항당뇨 활용검증 등 - 효소 개량 및 활용 검증 (1건 이상) : P66-1 (세척제) 등 - 산업용 바이오폴리머 활용검증 (1건 이상) : P-21653 (혈액보존) 등 - 물질 및 유도체 합성 규명과 최적화 : 1건 - 생물 배양생산에 의한 물질생산 : 1건 - 극지서식 생물을 중심으로 환경변화(자외선, 온도, 영양)에 반응하는 유전체 분석 - 배양 조건에 따른 Insulin signaling pathway 관련 유전자들 확보(10건 이상) - 극지 생물종들을 이용하여 먹이망에 따른 유전자들의 발현양상 분석 및 논문 투고 - 환경 요인에 따른 해양생물의 대사경로 분석 및 신규 해양생물로부터 유용자원 탐색 - 극지 유래 해양생물의 유용자원 탐색 - 극지 유래 해양생물의 유용 대사물질 분리 및 구조 동정

6. 연구개발 추진체계

가. 1차년도 (2012년)

연구개발과제			총 참여 연구원		
과제명	양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발		주관연구책임자 임정한 외 52명		
기관별 참여 현황					
구분	기관수	인원수	총인원 수		
산업계	-	-	53		
대학	5	24			
국공립(연)	-	-			
출연(연)	1	29			
기타	-	-			
주관연구기관	협동연구기관	협동연구 위탁연구기관	위탁연구기관	위탁연구기관	위탁연구기관
극지연구소	한양대학교	고려대학교	신라대학교	한양대학교	연세대학교
참여연구원	참여연구원	참여연구원	참여연구원	참여연구원	참여연구원
주관연구책임자 임정한 외 28명	협동연구책임자 이재성 외 3명	위탁연구책임자 이동호 외 5명	위탁연구책임자 손재학 외 5명	위탁연구책임자 정희경 외 3명	위탁연구책임자 김응빈 외 3명
책임급 8명 선임급 9명 원급 12명	책임급 1명 선임급 0명 연구보조 3명	책임급 1명 선임급 0명 원급 5명	책임급 2명 선임급 0명 원급 4명	책임급 1명 선임급 2명 원급 1명	책임급 1명 선임급 0명 원급 3명
담당연구 개발내용	담당연구 개발내용	담당연구 개발내용	담당연구 개발내용	담당연구 개발내용	담당연구 개발내용
과제명 양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발	과제명 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체 관련 요인의 발굴	과제명 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체의 동정	과제명 양극해 해양생물 유래 신규 대사물질 발굴연구	과제명 양극해 해양생물 유래 대사체의 골대사 및 항암효과에 대한 탐색 체계 구축 및 정밀 활성 규명 연구	과제명 저온 활성 바이오촉매 활용 기술 개발
- 양극해 해양생물 탐사 및 배양기술 개발 - 양극해 해양생물 유래 대사체 활용 가치 규명	- 해양모델 생물종과 극지생물종으로 부터 insulin signaling pathway 및 oxidative stress 관련 유전자들을 확보 - 먹이망과 자외선에 의해 변화되는 유전자들의 발현 양상 분석	- HPLC, LC-MS 및 GC-MS 를 이용한 대사체학 분석 기법을 응용하여 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체의 분리정제 구조결정	- 극지생물 유래 추출물의 제조 - 표준화된 분석과정을 적용한 대사체 추출물 유래 분석물 라이브러리 구축 - 생리활성 대사체의 분리 - 활성 대사체의 구조 분석 및 활성기작 검토	- 신규 대사체 탐색체계(screening system)의 구축 - 신규 대사체 정밀활성 규명	- 저온활성 유용 효소 발굴 - 표적 효소의 정밀 활성 및 반응 특성 규명 - 데이터베이스 기반 저온활성 효소의 구조분석 - 상업용 효소 개발 기반 구축

나. 2차년도 (2013년)

연구개발과제				총 참여 연구원		
과제명	양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발			주관연구책임자 임정한 외 56명		
기관 별 참여 현황						
구 분	기관수	인원수	총인원 수			
산 업 계	-	-	57			
대 학	6	29				
국공립(연)	-	-				
출 연 (연)	1	28				
기 타	-	-				
주관연구기관	협동연구기관	협동위탁 연구기관	주관위탁연구기관	주관위탁연구기관	주관위탁연구기관	주관위탁연구기관
극지연구소	한양대학교	고려대학교	원광대학교	한양대학교	연세대학교	신라대학교
참여연구원	참여연구원	참여연구원	참여연구원	참여연구원	참여연구원	참여연구원
주관연구책임자 임정한 외 26명	협동연구책임자 이재성 외 4명	위탁연구책임자 이동호 외 6명	위탁연구책임자 오현철 외 4명	위탁연구책임자 정희경 외 3명	위탁연구책임자 김응빈 외 3명	위탁연구책임자 손재학 외 3명
책임급 10명 선임급 6명 원급 11명 기타 1명	책임급 1명 선임급 0명 원급 4명	책임급 1명 선임급 0명 원급 6명	책임급 1명 선임급 0명 원급 4명	책임급 1명 선임급 0명 원급 3명	책임급 1명 선임급 0명 원급 3명	책임급 1명 선임급 0명 원급 3명
담당연구 개발내용	담당연구 개발내용	담당연구 개발내용	담당연구 개발내용	담당연구 개발내용	담당연구 개발내용	담당연구 개발내용
과제명 양극해 미래 자원 탐사 및 활용기술 개발	과제명 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체 관련 요인의 발굴	과제명 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체의 동정	과제명 양극해 해양생물 유래 신규 대사물질 발굴연구	과제명 양극해 해양생물 신규 유래 활성물질 발굴	과제명 저온 활성 바이오촉매 발굴 및 활용 기반기술 개발	과제명 양극해 해양생물 자외선으로부터 생성된 활성 생리활성 추출물 DB 구축
- 양극해 해양생물 탐사 및 배양기술 개발 - 양극해 해양생물 유래 대사체 활용 가치 규명	- Insulin signaling pathway 관련 유전자들 확보 Lab-based 생물종들을 이용하여 먹이망에 따른 유전자들의 발현양상 분석	- 해양생물의 먹이망 및 배양조건의 변화에 따른 영양단계별 대사물질분 석 및 그 물질의 분리, 정제	- 양극해 해양생물 유래 이차 대사체 분리 및 구조분석	- 신규 대사체 선도물질 발굴 - 상용화를 위한 정밀활성 기전 규명	- 표적 효소 활성이 높은 양극해 미생물 자원 발굴 및 특성 규명 - 표적 저온활성 효소와 중온활성 효소 비교분석	- 양극해 해양생물 유래 공생미생물의 규명 및 미생물유래 생리활성물질 DB구축

다. 3차년도 (2014년)

연구개발과제		총 참여 연구원	
과제명	양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발	주관연구책임자	임정한 외 총 66명
기관별 참여 현황			
구분	연구기관수	참여연구원수	
대기업	-	-	
중소, 중견기업	1	3	
대학	6	39	
국공립(연)	-	-	
출연(연)	1	25	
기타	-	-	

극지연구소 양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발 임정한 외 24명 담당기술개발내용 - 양극해 해양생물 탐사 및 배양기술 개발 - 양극해 해양생물 유래 대사체 활용 가치 규명	한양대학교 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체 관련 요인의 발굴 이재성 외 4명 담당기술개발내용 실험실내 모델종과 극지역에 출현하는 종들을 이용하여 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체 관련 요인의 발굴
원광대학교 양극해 해양생물 유래 신규 대사물질 발굴 연구 오현철 외 5명 담당기술개발내용 - 양극해 해양생물 유래 이차 대사체 분리 및 구조분석	한양대학교 양극해 해양생물 유래 신규 항암 활성 물질 발굴 정희경 외 3명 담당기술개발내용 - 암세포 특이 생리활성 대사체 스크리닝 및 정밀 분자적 기전 규명
성균관대학교 양극해 해양생물 유래 신규 항치매 생리활성 물질 특성 연구 조동규 외 4명 담당기술개발내용 - 양극해 유래 해양생물로부터 추출된 천연물질 검색/발굴 및 효능기전 연구를 통한 신규 항치매 생리활성 소재 개발	성균관대학교 양극해 해양생물 유래 면역조절 활성 연구 표석능 외 3명 담당기술개발내용 - 양극해 유래 해양생물로부터 추출된 천연활성물질 검색/발굴 및 효능기전 연구를 통한 면역 조절 활성 탐색
신라대학교 양극해 해양생물 자원으로 부터 공생미생물의 확보 및 생리활성 추출물 DB 구축 손재학 외 4명 담당기술개발내용 - 양극해 해양생물 유래 공생미생물의 규명 및 미생물 유래 생리활성물질 DB구축	주아이진 양극해 해양미생물 유래 단백질 분해효소 개발 장진욱 외 2명 담당기술개발내용 - 극지의 해양 미생물로부터 스크리닝을 통해 발굴된 고부가가치 저온 활성 단백질분해효소들의 상업적 생산이 가능한 기술을 개발

연세대학교 저온 활성 바이오촉매 발굴 및 활용기반 기술 개발 김응빈 외 2명 담당기술개발내용 - 표적 효소 활성이 높은 양극해 미생물 자원 발굴 및 특성 규명 - 표적 저온활성 효소와 중온활성 효소 비교분석	고려대학교 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체의 동정 이동호 외 6명 담당기술개발내용 - 해양생물의 먹이망 및 배양조건의 변화에 따른 영양단계별 대사물질분석 및 그 물질의 분리, 정제
--	---

라. 4차년도 (2015년)

연구개발과제		총 참여 연구원	
과제명	양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발	주관연구책임자	임정한 외 총 60명
기관별 참여 현황			
구분	연구기관수	참여연구원수	
대기업	-	-	
중소, 중견기업	-	-	
대학	9	38	
국공립(연)	-	-	
출연(연)	1	23	
기타	-	-	

극지연구소 양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발 임정한 외 22명 담당기술개발내용 - 양극해 해양생물 탐사 및 배양기술 개발 - 양극해 해양생물 유래 대사체 활용 가치 규명	성균관대학교 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체 관련 요인의 발굴 이재성 외 5명 담당기술개발내용 실험실내 모델종과 극지역에 출현하는 종들을 이용하여 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체 관련 요인의 발굴하고 대사체의 분자기작을 이해
--	---

원광대학교 양극해 해양생물 유래 신규 대사물질 발굴 연구 오현철 외 4명 담당기술개발내용 - 양극해 해양환경 자원의 추출물 확보 - 양극해 해양생물 유래 이차 대사체 분리 및 구조분석	한양대학교 신규 생리활성물질 탐색 및 정밀활성 분자적 기전 규명 정희경 외 3명 담당기술개발내용 - 세포독성 및 세포분화 특이 생리활성물질 탐색 - 항암 및 분화 활성의 분자적 기전 규명	연세대학교 저온 활성 바이오촉매 발굴 및 활용기반 기술 개발 김응반 외 3명 담당기술개발내용 - 저온활성의 유용효소 생산 및 신규효소 발굴 - 유용유전자 발굴 및 발현, 특성 분석	고려대학교 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체 관련 요인의 발굴 이동호 외 5명 담당기술개발내용 - 대사과정의 변화 분석 및 특정 대사물질의 분석 - 유전체 및 단백질 정보와 대사체 분석결과를 활용한 대사경로 분석 시도
---	---	---	--

성균관대학교 양극해 해양생물 유래 생리활성 물질 검색을 통한 신규 항치매 물질 발굴 조동규 외 3명 담당기술개발내용 - 양극해 유래 천연활성 물질의 활성 및 발현 조절 기전 규명 - 항치매 생리활성 소재 개발	성균관대학교 양극해 해양생물 유래물질 면역조절 활성 연구 표석능 외 2명 담당기술개발내용 - 양극해 유래 해양생물로부터 추출된 천연활성물질 검색/ 발굴 및 효능기전 연구를 통한 면역 조절 활성 탐색	신라대학교 양극해 해양생물 자원으로부터 공생미생물의 확보 및 생리활성 추출물의 DB 구축 손재학 외 4명 담당기술개발내용 - 양극해 해양생물 유래 공생미생물의 규명 및 미생물유래 생리활성 물질 DB구축	연세대학교 양극해 해양미생물 유래 지질 분해효소 개발 구분훈 외 0명 담당기술개발내용 - 극지의 해양 미생물로부터 스크리닝을 통해 발굴된 고부가가치 저온활성 지질분해효소들의 대량 생산이 가능한 기술을 개발
---	--	--	--

마. 5차년도 (2016년)

연구개발과제		총 참여 연구원	
과제명	양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발	주관연구책임자	임정한 외 총 65명
기관별 참여 현황			
구분	연구기관수	참여연구원수	
대기업	-	-	
중소, 중견기업	-	-	
대학	9	43	
국공립(연)	-	-	
출연(연)	1	23	
기타	-	-	

극지연구소 양극해 미래자원 탐사 및 활용기술 개발 임정한 외 22명 담당기술개발내용 - 양극해 해양생물 탐사 및 배양기술 개발 - 양극해 해양생물 유래 대사체 활용 가치 규명	성균관대학교 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체 관련 요인의 발굴 이재성 외 6명 담당기술개발내용 실험실내 모델종과 극지역에 출현하는 종들을 이용하여 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체 관련 요인의 발굴
원광대학교 양극해 해양생물 유래 신규 대사물질 발굴 연구 오현철 외 4명 담당기술개발내용 - 양극해 해양생물 유래 이차 대사체 분리 및 구조분석	한양대학교 극지 해양생물 유래 신규 선도물질 도출 및 정밀활성 규명 정희경 외 3명 담당기술개발내용 - 세포독성 및 세포분화 특이 대사체 탐색 - lobastin의 항암 및 분화 정밀 활성 규명
성균관대학교 양극해 해양생물 유래 신규 항치매 생리활성물질 특성 연구 조동규 외 3명 담당기술개발내용 - 양극해 유래 해양 생물로부터 추출된 천연활성물질 검색/발굴 및 효능 기전 연구를 통한 신규 항치매 생리활성 소재 개발	성균관대학교 양극해 해양생물 유래물질 면역조절 활성 연구 표석능 외 2명 담당기술개발내용 - 양극해 유래 해양생물로부터 추출된 천연활성물질 검색/ 발굴 및 효능기전 연구를 통한 면역 조절 활성 탐색
연세대학교 저온 활성 바이오촉매 발굴 및 활용기반 기술 개발 김응빈 외 4명 담당기술개발내용 - 표적 효소 활성이 높은 양극해 미생물 자원 발굴 및 특성 규명 - 표적 저온활성 효소와 중온활성 효소 비교 분석 - 항진균성 세균 특징 규명	고려대학교 먹이망 및 자외선에 의해 유도되는 해양생물의 대사체 관련 요인의 발굴 이동호 외 7명 담당기술개발내용 - 해양생물들의 먹이망 및 배양조건의 변화에 따른 영양단계별 대사물질 변화 분석 및 그 물질의 구조 확인
신라대학교 양극해 해양생물 자원으로부터 공생미생물의 확보 및 생리활성 추출물의 DB 구축 손재학 외 4명 담당기술개발내용 - 양극해 해양생물 유래 공생미생물의 규명 및 미생물유래 생리활성물질 DB구축	연세대학교 양극해 해양미생물 유래 지질 분해효소 개발 구본훈 외 1명 담당기술개발내용 - 극지의 해양 미생물로부터 스크리닝을 통해 발굴된 고부가가치 저온활성 지질분해효소들의 대량 생산이 가능한 기술을 개발

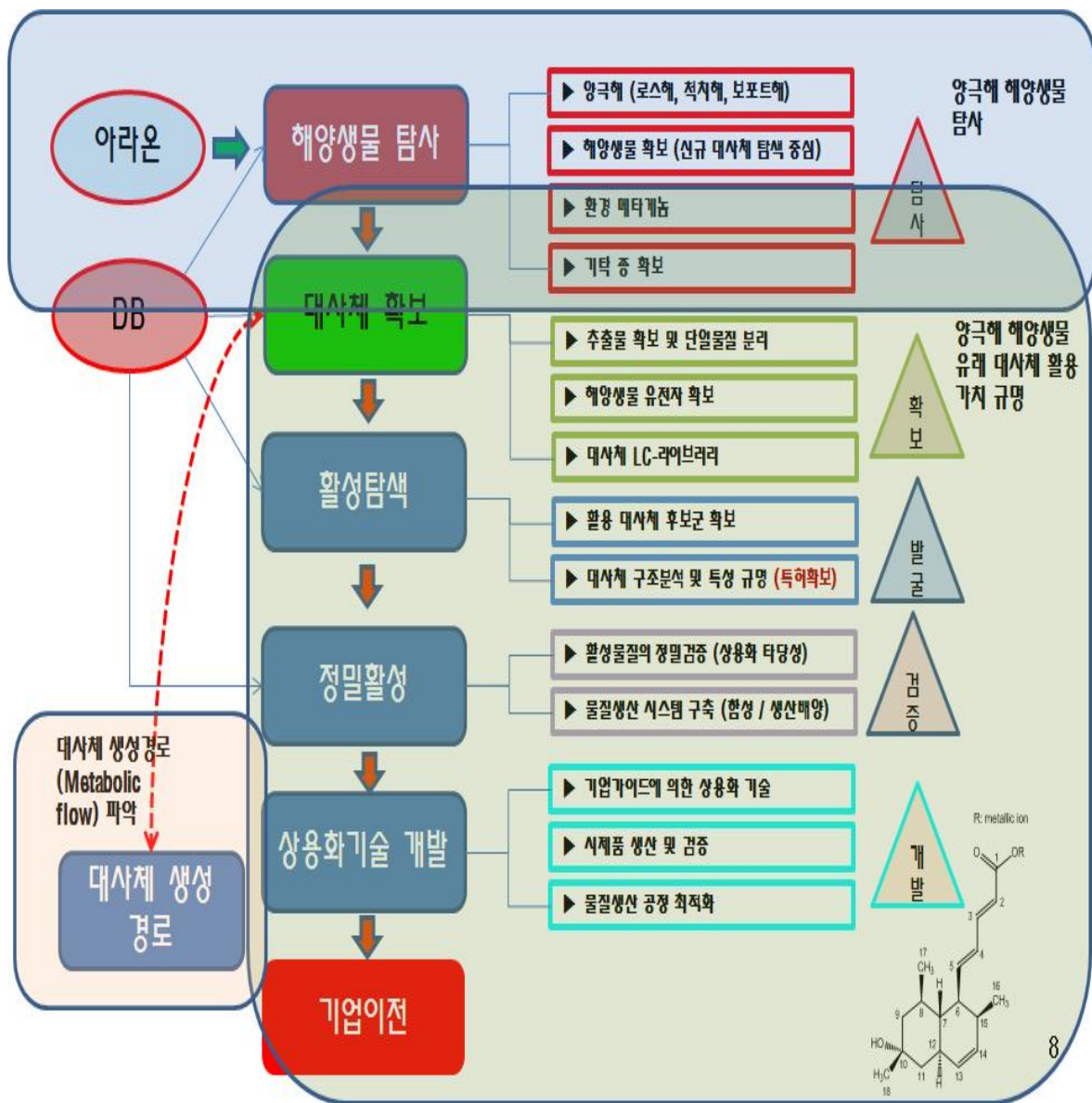


Fig. 3-2. Research system of K-POD project.

제 4 장 연구개발수행 결과



제 4 장 연구개발수행 결과



제 5 장 목표달성도 및 관련분야에의 기여도



제 5 장 목표달성도 및 관련분야에 의 기여도

제 1 절 목표달성도

1. 정량적 성과목표에 따른 달성도

구분	년도	성과목표	세계최고 수준 ^{주)} (보유국/ 보유기관)	연구전 국내수준	목표치	가 중 치 (%)	평가기준	달 성 치
최종 목표	2016	양극해 해양생물 탐사와 대사체 분석을 통한 극지 해양생물 보전가치 규명 및 활용기반 구축	미국/우즈홀 해양연구소, 스크립스해양연구소	양극해 해양생물 탐사 경험 없으나, 대사체 연구는 기초 수준	-	-	- 양극해 해양생물 탐사 - 양극해 해양생물 대사체 활용가치 규명 - 유용 대사체 활용기반 구축 - 국제공동연구를 통한 협력체계 구축 - 대사체 생성경로 분석	-
1차 년도	2012	양극해 해양생물 탐사 (북극 척치해 1-1 해역)	미국/우즈홀, 스크립스	북극해 해양생물 탐사경험 없음	27 정점	15%	해양생물 시료조사 정점 수 (북극해 1-1 해역)	100 >
					2 건	10%	해양생물 배양시스템 및 FT-IR 구축	100
					400 점	35%	해양 미생물, 방선균, 저서생물 등	100 >
					1,500 Mb	5%	메타게놈 확보	100 >
					1건	10%	한-이태리 간 국제 공동연구 MOU 및 로스해 생물자료 공유	100
		양극해 해양생물 대사체 활용가치 규명	미국/우즈홀, 스크립스	기초역량 확보 수준	1건	10%	스크리닝 시스템 구축 여부(6)	100
					1건	10%	정밀활성 분석 시스템 구축(GBM, ALP, 골대사)	100
					1건	5%	국내 특허출원	100
		대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악 (협동과제)	미국/우즈홀, 스크립스	환경에 의한 생물적응 연구는 기초 수준	2 건	100%	국제전문학술지에 논문투고	-

2차 년도	2013	■ 양극해 해양생물 탐사 (남극 로스해 1-1 해역)	미국/ 우즈홀, 스크립스	■ 해양생물 시료채취를 위한 남극해 탐사 경험 없음	15 정점	15%	남극해 해양생물 시료조사 정점 수(27정점) (로스해 1-1 해역)	100 >
					300 점	30%	해양바이러스, 해양미생물, 해양진균, 저서생물 등 확보	100 >
					1,500 Mb	5%	메타게놈 확보	100 >
					1 건	5%	한-이태리 국제 공동연구	80
		■ 양극해 해양생물 대사체 활용가치 규명	미국/ 우즈홀, 스크립스	■ 대사체 분리 및 보유	1 건/억	20%	국제전문학술지 논문 건수 (용선료를 제외한 직접 연구비 편수)	100 <
					500 건	10%	MS 라이브러리 확보	100 >
					1/3 건	5%	ESI Q-TOP MS/MS system 확보	100 >
					3 건	10%	국내 특허출원	100 >
		■ 대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악 (협동과제)	미국/ 우즈홀, 스크립스	■ 먹이망에 따른 인슐린 관련 유전자 발현 연구	2 건	50%	국제전문학술지에 논문 투고	100 >
					10 건	45%	유전자 등록	100 >
					5 건	5%	대사물질의 분리/정제 및 구조 결정	70
3차 년도	2014	■ 양극해 해양생물 탐사 (척치해 1-3)	미국/ 우즈홀, 스크립스	■ 북극해 해양생물 탐사 1회 (1차년도)	15 정점	15%	해양생물 시료조사 정점 수 (북극해 1개 해역)	100 >
					200 점	30%	해양미생물, 해양진균, 해양저서생물 등 확보	100 >
					1,500 Mb	5%	메타게놈 확보	100 >
					1 건	10%	한-이태리 국제 공동연구	100
		■ 양극해 해양생물 대사체 활용가치 규명	미국/ 우즈홀, 스크립스	■ 대사체 라이브러리 확보, 이용기술 기초 확보	1 건/억	20%	국제전문학술지 논문 건수 (용선료를 제외한 직접연구비 편수)	100 >
					500 건	10%	MS 라이브러리 확보	100 >
					3 건	10%	특허출원	100 >
		■ 대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악 (협동과제)	미국/ 우즈홀, 스크립스	■ 산화 스트레스에 따른 관련 유전자 발현 연구	10 건	40%	유전자 등록	100 >
					3 건	60%	국내외 학술지 논문게재 건수	100 >
4차 년도	2015	■ 양극해 해양생물	미국/ 우즈홀,	■ 남극 로스해	15 정점	15%	남극해 해양생물 시료조사 정점 수 (남극해 1개 해역)	100 >

5차 년도		탐사 (로스해 1-3)	스크립스	해양생물 탐사 1회 경험	300 점	15%	해양 미생물, 진균, 저서생물 등 확보	100 >
					1,500 Mb	2%	메타게놈 확보	100
					200 점	5%	확보 종의 기탁	100
					1 건	3%	한-이태리 국제 공동연구	100
		■ 양극해 해양생물 대사체 활용가치 규명	미국/ 우즈홀, 스크립스	■ 유용대사체 이용기술 기반 구축	4 건	20%	국내외 전문학술지 논문 투고	100 >
					300 건	5%	MS 라이브러리 확보	100 >
					5 건	20%	국내 특허출원	100 >
		■ 대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악	미국/ 우즈홀, 스크립스	■ 극지생물종 확보 및 대량배양 조건 통한 극지생물종 유전체 분석	3 건	10%	국내외 전문학술지 논문 건수	100 >
					10건	5%	유전자 등록 건수	100 >
	2016	■ 양극해 해양생물 탐사 (로스해 1-3)	미국/ 우즈홀, 스크립스	■ 양극해 해양생물 확보	200 점	15%	해양 미생물, 진균, 저서생물 등 확보	100 >
					1,500 Mb	5%	메타게놈 확보	100 >
					200 점	5%	확보 종의 기탁	100 >
					1 건	5%	한-이태리 국제 공동연구	100
		■ 양극해 해양생물 대사체 활용가치 규명	미국/ 우즈홀, 스크립스	■ 유용대사체 이용기술 기반 구축	8 건	20%	국제전문학술지 논문 건수	100 >
					800 건	10%	MS 라이브러리 확보	100 >
					5 건	10%	국내 특허출원	100 >
					1건 이상	20%	기업이전에 따른 상용화	추진 중
		■ 대사체 생성경로 (Metabolic flow) 파악	미국/ 우즈홀, 스크립스	■ 극지생물의 환경변화에 반응하는 유전체 분석	2 건	8%	국제전문학술지에 논문 투고	100 >
					10건	2%	유전자 등록 건수	100 >

2. 계량형 성과목표에 따른 달성도(특허, 논문, 학회발표, 기술실시계약)

구분	년도	성과목표	목표치 (건)	달성치 (건)	비고
성과목표 합계	2012	국내특허(출원/등록)	18/0	22/6	-
		국제특허(출원/등록)	0/0	1/0	-
	2016	논문(SCI/비SCI)	36/0	53/1	(국내외 학술지 출간)
		학회발표(국내/국외)	9/0	13/1	-
		기술료(기술실시계약)	1건	0건	(기술실시기관)
		인력양성(학사/석사/박사)	0/5/1	5/14/1	-
1차년도	2012	국내특허(출원/등록)	1/0	1/0	-
		국제특허(출원/등록)	0/0	0/0	-
		논문(SCI/비SCI)	0/0	0/0	용선비를 제외한 직접비 (편/역)
		학회발표(국내/국외)	0/0	0/0	-
		기술료(기술실시계약)	-	-	(기술실시기관)
		인력양성(학사/석사/박사)	0/0/0	0/0/0	-
2차년도	2013	국내특허(출원/등록)	3/0	4/0	-
		국제특허(출원/등록)	0/0	0/1	PCT 출원
		논문(SCI/비SCI)	10/0	4/0	국지연구소 청사이전에 따른 연구지원 (5개월) / 용선비를 제외한 직접비 (편/역)
		학회발표(국내/국외)	0/0	0/0	-
		기술료(기술실시계약)	-	-	(기술실시기관)
		인력양성(학사/석사/박사)	0/0/0	0/0/0	-
3차년도	2014	국내특허(출원/등록)	5/0	5/0	-
		국제특허(출원/등록)	0/0	1/0	-
		논문(SCI/비SCI)	10/0	17/0	용선비를 제외한 직접비 (편/역)
		학회발표(국내/국외)	3/0	3/3	-
		기술료(기술실시계약)	-	-	(기술실시기관)
		인력양성(학사/석사/박사)	0/5/1	2/4/1	-
4차년도	2015	국내특허(출원/등록)	5/0	5/1	-
		국제특허(출원/등록)	0/0	0/0	-
		논문(SCI/비SCI)	6/0	10/0	사업기간 조정 (7개월) 용선비를 제외한 직접비 (편/역)
		학회발표(국내/국외)	3/0	5/1	-
		기술료(기술실시계약)	-	-	(기술실시기관)
		인력양성(학사/석사/박사)	0/0/0	1/5/0	-
5차년도	2016	국내특허(출원/등록)	5/0	6/5	-
		국제특허(출원/등록)	0/0	0/0	-
		논문(SCI/비SCI)	10/0	22/1	용선비를 제외한 직접비 (편/역)
		학회발표(국내/국외)	3/0	4/0	-
		기술료(기술실시계약)	1건	-	(기술실시기관)
		인력양성(학사/석사/박사)	0/0/0	2/5/0	-

3. 연구성과 세부내용

가. 논문게재 성과

게재년	논문명	저자			학술지명	Vol.(No.)	국내외 구분	SCI구분
		주저자	교신저자	공동저자				
2013	Anti-inflammatory effect of neoechinulin A from the marine fungus <i>Eurotium</i> sp. SF-5989 through the suppression of NF- κ B and p38 MAPK pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages	김경수 외 1인	오현철 외 1인	이동성 외 2인	Molecules	18(11) : 13245-13259	국외	SCI
2013	Expression profile analysis of antioxidative stress and developmental pathway genes in the manganese-exposed intertidal copepod <i>Tigriopus japonicus</i> with 6K oligochip	김보미	최범순 외 5인	이재성	Chemosphere	92 (9): 1214-1223	국외	SCI
2013	Role of crustacean hyperglycemic hormone (CHH) in the environmental stressor-exposed intertidal copepod <i>Tigriopus japonicus</i>	김보미	정창범 외 3인	이재성	Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology	158 (3): 134-141	국외	SCI
2013	Transcriptional profiles of Rel/NF- κ , inhibitor of NF- κ ($I\kappa$), and lipopolysaccharide-induced TNF- α factor (LTAF) in the lipopolysaccharide (LPS) and two <i>Vibrio</i> sp.-exposed intertidal copepod, <i>Tigriopus japonicus</i>	김보미	정창범 외 1인	이재성	Developmental & Comparative Immunology	42 229-239	국외	SCI
2013	Lobarstin Enhances Chemosensitivity in Human Glioblastoma T98G Cells	김소진	정희경	조성진 외 4명	Anticancer Research	33 : 5445-5452	국외	SCI
2015	β -Naphthoflavone Induces Oxidative Stress in the Intertidal Copepod, <i>Tigriopus japonicus</i>	이재성	이재성	이영미 외 4인	Environmental Toxicology	30(3) : 332-942	국외	SCI

게재년	논문명	저자			학술지명	Vol.(No.)	국내외 구분	SCI구분
		주저자	교신저자	공동저자				
2014	Transcriptional profiles of Rel/NF- κ B, inhibitor of NF- κ B (I κ B), and lipopolysaccharide-induced TNF- α factor (LTAF) in the lipopolysaccharide (LPS) and two <i>Vibrio</i> sp.-exposed intertidal copepod, <i>Tigriopus japonicus</i>	김보미	이재성	정창배 외 1인	Developmental and Comparative Immunology	42	국외	SCI
2014	A new approach for discovering cold-active enzymes in a cell mixture of pure-cultured bacteria	김덕규	김덕규	박하주 외 2명	Biotechnology Letters	36(3) : 567-573	국외	SCI
2014	A New Sulfonic Acid derivative, (Z)-4-Methylundeca-1,9-diene-6-sulfonic acid, Isolated from the Cold Water Sea Urchin Inhibits Inflammatory Responses through JNK/p38 MAPK and NF- κ B Inactivation in RAW 264.7	이동성 외 1인	오현철 외 1인	고운민 외 4인	Archives of Pharmacal Research	37(8) : 983-991	국외	SCI
2014	Transcriptome information of the Arctic green sea urchin and its use in environmental monitoring	이재성	이재성	김보미 외 4명	Polar Biology	37 : 1133-1144	국외	SCI
2014	Characterization and a point mutational approach of a psychrophilic lipase from an arctic bacterium, <i>Bacillus pumilus</i>	위아람	김한우	김성희 외 4명	Biotechnology Letters	36(6) : 1295-1302	국외	SCI
2014	Immune gene discovery in the crucian carp <i>Carassius auratus</i>	이재성	이재성	김보미 외 3인	Fish and Shellfish Immunology	36 (1) : 240-251	국외	SCI
2014	Metabolomics approach for the discrimination of raw and steamed <i>Gastrodia elata</i> using liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry	권재영	이동호	김나현 외 6인	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	94 : 132-138	국외	SCI
2014	Gamma rays induce DNA damage and oxidative stress associated with impaired growth and reproduction in the copepod <i>Tigriopus japonicus</i>	한정훈	이재성	원은지 외 6인	Aquatic Toxicology	152 : 264-272	국외	SCI

게재년	논문명	저자			학술지명	Vol.(No.)	국내외 구분	SCI구분
		주저자	교신저자	공동저자				
2014	Identification of three doublesex genes in the monogonont rotifer <i>Brachionus koreanus</i> and their transcriptional responses to environmental stressor-triggered population growth retardation	김보미	이재성	정창범 외 4명	Comparative Biochemistry and PhysiologyPart B	174 : 36-44	국외	SCI
2014	Steroids from the cold water starfish <i>Ctenodiscus crispatus</i> with cytotoxic and apoptotic effects on human hepatocellular carcinoma and glioblastoma cells	Tran Hong Quang	오현철	이동수 외 4명	Bulletin of the Korean Chemical Society	35(8): 2335-2341	국내	SCI
2014	Genome-wide identification of whole ATP-binding cassette (ABC) transporters in the intertidal copepod <i>Tigriopus japonicus</i>	정창범	이재성	김보미 외 1명	BMC Genomics	15: 651-665	국외	SCI
2014	Dose- and time-dependent expression of aryl hydrocarbon receptor (AhR) and aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) in PCB-, B[a]P-, and TBT-exposed intertidal copepod <i>Tigriopus japonicus</i>	김보미	이재성	이재성 외 3명	Chemosphere	120 : 398-406	국외	SCI
2014	Identification of proteolytic bacteria from the Arctic Chukchi sea expedition cruise and characterization of cold-active protease	박하주	김덕규	이영미 외 6명	Journal of Microbiology	52: 825-833	국내	SCIE
2014	Sublethal gamma irradiation affects reproductive impairment and elevates antioxidant enzyme and DNA repair activities in the monogonont rotifer <i>Brachionus koreanus</i>	한정훈	이재성	원은지 외 3명	Aquatic Toxicology	155 : 101-109	국외	SCI
2014	Anti-Inflammatory Effect of Methylpenicillin from a Marine Isolate of <i>Penicillium</i> sp. (SF-5995): Inhibition of NF- κ B and MAPK Pathways in Lipopolysaccharide-Induced RAW264.7 Macrophages and BV2 Microglia	김동철	오현철 외 1인	고원민 외 4인	Molecules	19(11) : 18073-18089	국외	SCI

게재년	논문명	저자			학술지명	Vol.(No.)	국내외 구분	SCI구분
		주저자	교신저자	공동저자				
2014	Anti-neuroinflammatory effect of aurantiamide acetate from the marine fungus <i>Aspergillus</i> sp SF-5921: Inhibition of NF-kappa B and MAPK pathways in lipopolysaccharide-induced mouse BV2 microglial cells	윤치수와 1인	오현철 외 1인	김경수와 3인	International Immunopharmacology	23(2) : 568-574	국외	SCI
2014	Tanzawaic acid derivatives from a marine isolate of <i>Penicillium</i> sp (SF-6013) with anti-inflammatory and PTP1B inhibitory activities	Tran Hong Quang외 1인	오현철 외 1인	김동철오현철 외 6인	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	24(24) : 5787-5791	국외	SCI
2014	Inhibitory Effects of Benzaldehyde Derivatives from the Marine Fungus <i>Eurotium</i> sp SF-5989 on Inflammatory Mediators via the Induction of Heme Oxygenase-1 in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW264.7 Macrophages	김경수 외 2인	오현철 외 1인	고원민 외 3인	International Journal Of Molecular Sciences	15(12) : 23749-23765	국외	SCI
2015	Enhancing extracellular lipolytic enzyme production in an Arctic bacterium, <i>Psychrobacter</i> sp. Arcl13, by using statistical optimization and fed-batch fermentation	김성희	한세중	위아람 외 4명	Preparative Biochemistry and Biotechnology	45(4) : 348-364	국외	SCI
2015	Inhibitory effects of biocides on transcription and protein activity of acetylcholinesterase in the intertidal copepod <i>Tigriopus japonicus</i>	이진욱 외 1명	이재성 외 1명	정창범 외 1명	Comparative Biochemistry and Physiology Part C	167 : 147-156	국외	SCI
2015	Dose- and time-dependent expression of aryl hydrocarbon receptor (AhR) and aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) in PCB-, B[a]P-, and TBT-exposed intertidal copepod <i>Tigriopus japonicus</i>	김보미 외 1명	이재성 외 1명	황운기 외 2명	Chemosphere	120 : 398-406	국외	SCI
2015	Emerging roles of the γ -secretase-notch axis in inflammation	Yi-Lin Cheng	조동규	최유리 외 2인	Pharmacology & Therapeutics	147 : 80-90	국외	SCI

게재년	논문명	저자			학술지명	Vol.(No.)	국내외 구분	SCI구분
		주저자	교신저자	공동저자				
2015	Ramalin inhibits VCAM-1 expression and adhesion of monocyte to vascular smooth muscle cells through MAPK and PAD14-dependent NF- κ B and AP-1 pathways	박봉균	표석능	임정환 외 2인	BioscienceBiotechnology and Biochemistry	79(4) : 539-552	국외	SCI
2015	Functional Identification of OphR, an lclR family transcriptional regulator involved in the regulation of the phthalate catabolic operon in Rhodococcus sp. strain DK17	최기영	김응빈	강범식 외 2명	Indian Journal of Microbiology	55(3) : 313-318	국외	SCIE
2015	Developmental retardation, reduced fecundity, and modulated expression of the defensome in the intertidal copepod Tigriopus japonicus exposed to BDE-47 and PFOS	한정훈 외 1인	이재성	이민철 외 2인	Aquatic Toxicology	165 : 136-143	국외	SCI
2015	Chemical constituents isolated from the Mongolian medicinal plant Sophora alopecuroides L. and their inhibitory effects on LPS-induced nitric oxide production in RAW 264.7 macrophages	권재영	이동호	Sunita Basnet 외 4인	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	25(16) : 3314-3318	국외	SCI
2015	Structural basis for the ligand-binding specificity of fatty acid-binding proteins (pFABP4 and pFABP5) in gentoo penguin	이창우	김일찬 외 1인	김정은 외 7인	Biochemical and Biophysical Research Communications	465(1) : 12-18	국외	SCI
2015	Significance of adverse outcome pathways in biomarker-based environmental risk assessment in aquatic organisms	이진욱 외 1인	이재성	원은지 외 1인	Journal of Environmental Sciences	359(1) : 115-127	국외	SCIE
2015	Determination of the absolute configuration of chaetoviridins and other bioactive azaphilones from the endophytic fungus Chaetomium globosum	윤의중	Leng Chee Chang	Tawanun Sripisut 외 7인	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	25(21) : 4719-4723	국외	SCI

게재년	논문명	저자			학술지명	Vol.(No.)	국내외 구분	SCI구분
		주저자	교신저자	공동저자				
2015	Spiroindole Alkaloids and Spiroditerpenoids from <i>Aspergillus duricaulis</i> and Their Potential Neuroprotective Effects	권재영	박소영 외 1인	서영혜 외 5인	Journal of Natural Products	78(11) : 2572-2579	국외	SCI
2015	Dihydroisocoumarin Derivatives from Marine-Derived Fungal Isolates and Their Anti-inflammatory Effects in Lipopolysaccharide-Induced BV2 Microglia	김동철 외 1인	오현철 외 1인	Nguyen Thi 외 6인	Journal of Natural Product	78(12) : 2948-2955	국외	SCI
2016	Inhibition of VCAM-1 expression on mouse vascular smooth muscle cells by lobastin via downregulation of p38, ERK 1/2 and NF- κ B signaling pathways	이경란 외 1인	표석능 외 1인	임정한 외 1인	Archives of Pharmacal Research	39(1) : 83-93	국외	SCI
2016	Enhanced production of protease by <i>Pseudoalteromonas arctica</i> PAMC 21717 via statistical optimization of mineral components and fed-batch fermentation	한세종	임정한	박희용 외 3인	Preparative Biochemistry and Biotechnology	46(4) : 328-335	국외	SCI
2016	Ramalin-mediated apoptosis is enhanced by autophagy inhibition in human breast cancer cells	이은경 외 1인	표석능	임정한 외 1인	Phytotherapy Research	30(3) : 426-438	국외	SCI
2016	Lobaric Acid Inhibits VCAM-1 Expression in TNF- α -Stimulated Vascular Smooth Muscle Cells via Modulation of NF- κ B and MAPK Signaling Pathways	권이슬	표석능	임정한 외 1인	Biomolecules & Therapeutics	24(1) : 25-32	국내	SCIE
2016	Effects of multi-walled carbon nanotube (MWCNT) on antioxidant depletion, the ERK signaling pathway, and copper bioavailability in the copepod (<i>Tigriopus japonicus</i>)	이진욱	이재성	원은지 외 5인	Aquatic Toxicology	171 : 9-19	국외	SCI
2016	Identification and molecular characterization of nitric oxide synthase (NOS) gene in the intertidal copepod <i>Tigriopus japonicus</i>	정창범 외 1인	이재성 외 1인	서중수 외 1인	Gene	577(1) : 47-54	국외	SCI

게재년	논문명	저자			학술지명	Vol.(No.)	국내외 구분	SCI구분
		주저자	교신저자	공동저자				
2016	Cryoprotective Properties and Preliminary Characterization of Exopolysaccharide (P-ArcPo 15) Produced by the Arctic Bacterium <i>Pseudoalteromonas elyakovii</i> ArcPo 15.	김성진	임정환	김병기 외 1인	Preparative Biochemistry and Biotechnology	46(3) : 261-266	국외	SCI
2016	Anti-Inflammatory and Cytoprotective Effects of TMC-256C1 from Marine-Derived Fungus <i>Aspergillus</i> sp. SF-6354 via up-Regulation of Heme Oxygenase-1 in Murine Hippocampal and Microglial Cell Lines	김동철	오현철	조광호 외 5인	Int J Mol Sci	17(4) : 529-	국외	SCIE
2016	Identification of Hox genes and Rearrangements Within the Single Homeobox (Hox) Cluster (192.8 kb) of the Cyclopoid Copepod (<i>Paracyclopina nana</i>)	김희수	이재성	김보미 외 3인	J Exp Zool Part B Mol Dev Evol	326(2) : 105-109	국외	SCI
2016	Acute toxicity of gamma radiation to the monogonont rotifer <i>Brachionus koreanus</i>	원은지	이재성	한정훈 외 3인	Bull Environ Contam Toxicol	DOI 10.1007/s00128-016-1843-2	국외	SCI
2016	Adverse effects, expression of the BK-CYP3045C1 gene, and activation of the ERK signaling pathway in the water accommodated fraction-exposed rodifer	원은지 외 1인	이재성	강해민 외 7인	Environ Sci Technol	DOI: 10.1021/acs.est.6b01306	국외	SCI
2016	De novo assembly and annotation of the Antarctic copepod (<i>Tigriopus kingsejongensis</i>) transcriptome	김희수 외 1인	이재성	한정훈 외 3인	Mar Genomics	http://dx.doi.org/10.1016/j.margen.2016.04.009	국외	SCIE
2016	Anti-inflammatory and Quinone Reductase Inducing Compounds from Fermented Noni (<i>Morinda citrifolia</i>) Juice Exudates	윤의중	Leng Chee Chang	박은정 외 6명	Journal of Natural Products	DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b00970	국외	SCI
2016	A Novel Cold-Active Lipase from <i>Psychrobacter</i> sp. ArcL13: Gene Identification, Expression in <i>E. coli</i> , Refolding, and Characterization	구본훈	구본훈	문병현 외 2명	Korean Journal of Microbiology	DOI http://dx.doi.org/10.7845/kjm.2016.6029	국내	-

게재년	논문명	저자			학술지명	Vol.(No.)	국내외 구분	SCI구분
		주저자	교신저자	공동저자				
2016	Triclosan (TCS) and Triclocarban (TCC) cause lifespan reduction and reproductive impairment through oxidative stress-mediated expression of the defensome in the monogonont rotifer (Brachionus koreanus)	한정훈	이재성	원은지 외 3명	Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol	doi:10.1016/j.cbpc.2016.04.002	국외	SCI
2016	BDE-47 causes developmental retardation with down-regulated expression profiles of ecdysteroid signaling pathway-involved nuclear receptor (NR) genes in the copepod Tigriopus japonicus Dae	황대식	이재성	한정훈 외 6명	Aquatic Toxicology	177 : 285-294	국외	SCI
2016	Effects of trimethoprim on life history parameters, oxidative stress, and the expression of cytochrome P450 genes in the copepod Tigriopus japonicus	한정훈	이재성	이민철 외 1명	Chemosphere	8(159) : 159-165	국외	SCI

극지연구소

나. 특허 성과

출원된 특허의 경우					등록된 특허의 경우				
출원연도	특허명	출원인	출원국	출원번호	등록연도	특허명	등록인	등록국	등록번호
2012	로바스틴을 함유하는 뇌암의 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 이를 이용한 뇌암의 치료를 위한 병용요법	한국해양과학 기술원 (임정한 외 5명)	한국	10-2012-0118464	2015	항동결능을 가지는 슈도알테로모나스 테트라오도니스 유래의 세포외 다당체	한국해양과학 기술원 (임정한 외 4명)	대한민국	10-1501212
2013	로바스틴을 함유하는 뇌암의 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 이를 이용한 뇌암의 치료를 위한 병용요법	한국해양과학 기술원 (임정한 외 5명)	PCT	PCT-KR2013-009366	2015	신규한 솔폰산 유도체를 유효성분으로 함유하는 염증질환 예방 및 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정한 외 7명)	대한민국	10-1558518
2013	극지세균 유래의 저온성 리파아제와 그 변이체 및 그의 용도	한국해양과학 기술원 (임정한 외 5명)	한국	10-2013-0124223	2016	네오에키롤린 A를 유효성분으로 함유하는 염증질환 예방 및 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정한 외 7명)	대한민국	10-1592317
2013	네오에키롤린 A를 유효성분으로 함유하는 염증질환 예방 및 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정한 외 7명)	한국	10-2013-0124224	2016	불가사리 유래 신규 스테로이드 및 이를 유효성분으로 함유하는 종양 예방 또는 치료용 약학 조성물	한국해양과학 기술원 (임정한 외6명)	대한민국	10-1601115
2013	신규한 솔폰산 유도체를 유효성분으로 함유하는 염증질환 예방 및 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정한 외 7명)	한국	10-2013-0124225	2016	메틸-페니시놀린을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정한 외9명)	대한민국	10-1612541
2013	항동결능을 가지는 슈도알테로모나스 테트라오도니스 (Pseudoalteromonas tetradonis) 유래의 세포외다당체	한국해양과학 기술원 (임정한 외 4명)	한국	10-2013-0128525					
2014	불가사리 유래 신규 스테로이드 및 이를 유효성분으로 함유하는 종양예방 또는 치료용 약학 조성물	한국해양과학 기술원 (임정한 외 6명)	대한민국	10-2014-0068481					
2014	벤즈알데히드 유도체를 유효성분으로 함유하는 염증질환 예방 및 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정한 외 8명)	대한민국	10-2014-0081911					
2014	Pseudoalteromonas arctica PAMC 21717 유래의 저온성 단백질분해효소 및 이의 용도	한국해양과학 기술원 (임정한 외, 7명)	대한민국	10-2014-0127957					
2014	아렌시아미드 아세테이트를 유효성분으로 함유하는	한국해양과학 기술원 (임정한 외	대한민국	10-2014-0140657					

출원된 특허의 경우					등록된 특허의 경우				
	퇴행성 신경질환 예방 및 치료용 조성물	10명)							
2014	라말린을 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정환 외 3명)	대한민국	10-2014-0144984					
2014	라말린을 함유하는 퇴행성 뇌질환의 예방 또는 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정환 외 3명)	PCT	PCT/KR2014/010057					
2015	라말린을 유효성분으로 함유하는 동맥경화증의 예방 또는 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정환 외 5명)	대한민국	10-2015-0008084					
2015	라말린을 유효성분으로 함유하는 양의 예방 또는 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정환 외 6명)	대한민국	10-2015-0008891	-	-	-	-	-
2015	메틸-페니시놀린을 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정환 외 9명)	대한민국	10-2015-0009662	-	-	-	-	-
2015	항동결능을 가지는 슈도알데로모나스 엘야코비 유래의 세포외다당체	한국해양과학 기술원 (임정환 외 5명)	대한민국	10-2015-0073020	-	-	-	-	-
2015	탄자와익산 유도체를 유효성분으로 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정환 외 10명)	대한민국	10-2015-0073021	-	-	-	-	-
2016.01.26	디히드로이소쿠마린 유도체를 함유하는 염증질환 예방 또는 치료용 약학 조성물	한국해양과학 기술원 (임정환 외 9명)	대한민국	10-2016-0009313					
2016.01.26	TMC-256C1을 함유하는 염증질환 예방 및 치료용 약학 조성물	한국해양과학 기술원 (임정환 외 10명)	대한민국	10-2016-0009317					
2016.02.19	로바릭산을 함유하는 동맥경화증 및 염증질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물	한국해양과학 기술원 (임정환 외 6명)	대한민국	10-2016-0019430					
2016.02.19	로바스틴을 함유하는 동맥경화증 및 염증질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물	한국해양과학 기술원 (임정환 외 6명)	대한민국	10-2016-0019432					
2016.05.31	3,7-디메틸-1,8-히드록시 -6-메톡시이소크로만을 함유하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 조성물	한국해양과학 기술원 (임정환 외 10명)	대한민국	10-2016-0067763					
2016.05.31	신규 화합물 및 이를 유효성분으로 함유하는 염증질환 예방 또는 치료용 약학 조성물	한국해양과학 기술원 (임정환 외 12명)	대한민국	10-2016-0067785					

다. 학술대회 발표 성과

발표일	발표명	저자	학술대회명	국내외 구분
2013-12-05	Gas chromatography-mass spectrometric investigation of the chemical composition of <i>Paraclyclopina nana</i>	김민지 외 2명	2013년 한국생약학회 제44회 정기총회 및 학술대회	국내학회
2014.04.28	Anti-obese effect of ramalin in high-fat diet-induced obese mice	박병기 외 3명	Experimental biology	국외학회
2014.04.27	Ramalin suppresses adipocyte differentiation through the MAPKs pathway in 3T3-L1 preadipocyte	이혜원 외 3명	Experimental biology	국외학회
2014.04.27	The apoptotic effect of ramalin on human breast cancer cells	박병기 외 3명	Experimental biology	국외학회
2014.05.27	Lobarstin enhances chemosensitivity in human glioblastoma T98G cells	김소진 외 5명	The 20th International Symposium on Polar Sciences	국내학회
2014.05.27	Lobarstin induces cell death in acute promyelocytic leukemia NB4 cells	조성신 외 5명	The 20th International Symposium on Polar Sciences	국내학회
2015.01.23	A Noble compound from Antarctic lichen improves cognitive function by suppressing inflammasome and BACE1 expression in Alzheimer's disease mice	반가희 외 3명	한국분자.세포생물학회 제26회 동계학술대회	국내학회
2015.03.29	Anti-allergic effect of Ramalin from <i>Ramalina terebrata</i> in TNF- α -stimulated HaCaT and RBL-2H3 cells	장윤정 외 1명	Experimental Biology 2015	국외학회
2015.04.23	A Noble compound from Antarctic lichen restores cognition via suppression inflammasome and BACE1 expression in Alzheimer's disease mice	반가희 외 3명	2015 대한약학회 춘계학술대회	국내학회
2015.04.24	Inhibition of TNF- α -induced adhesion molecule expression by lobastin in mouse vascular smooth muscle cells via downregulation of p38, ERK and NF- κ B signaling pathways	이경란 외 1명	대한약학회 춘계국제학술대회	국내학회
2015.04.24	Effect of lobaric acid on vascular cell adhesion molecule-1 expression in TNF- α -stimulated mouse vascular smooth muscle cells : Involvement of NF- κ B and MAPK signaling pathways	권이슬 외 1명	대한약학회 춘계국제학술대회	국내학회
2015.10.02	Cytoprotective and anti-inflammatory effects of TMC-256C1 from marine-derived fungus <i>Aspergillus</i> sp. SF-6354	김동철 외 1명	International convention of the pharmaceutical society of korea (대한약학회)	국내학회
2015.12.05	Lobarstin inhibits U87MG Human Glioblastoma Cell Migration and Invasion	김소진 외 5명	International Conference of the Genetics Society of Korea, 2015	국내학회/ 국제학술대회
2016.04.20	Bioprospecting for amylase producing bacteria from Arctic Sea samples	허은경 외 1명	한국미생물학회 국제학술대회	국내학회

라. 인력활용/양성 성과

지원 총인원	지원 대상 (학위별, 취득자)				성별		지역별		
	박사	석사	학사	기타	남	여	수도권	대전	기타지역
7	5	14	1	-	11	9	9	-	11

마. 경제사회 파급효과

산업지원 성과 (단위 : 건)				고용창출 성과 (단위 : 명)		
기술지도	기술이전	기술평가	합계	창업	사업체 확장	합계
(주) 휴온스	-	1	1	-	-	-
(주) 휴니즈	-	1	1			
(주) 케에스랩	-	3	3			
LG생활건강	-	2	2			
(주) 셀텍	-	1	1			
APtech	-	2	2			
한미약품	-	2	2			
성광제약	-	1	1			
(주) RC	-	1	1			

바. 국제화/협력 성과 : 인력교류 성과

외국 연구자 유치				해외 파견			
유치기간(월)	국적	학위	전공	파견기간(월)	파견국	학위	전공
바타라이	네팔	박사	천연물				

사. 구매금액이 3천만원 이상인 기자재 구매현황

기자재명	구매금액(원)	구매일자	기자재 활용용도	보관장소
FT-IR	40,616,000	2012.04.04	대사체 분석	극지연구소
자동화 해양생물 배양시스템	44,264,000	2012.07.16	양극해 해양생물 순화 및 실내배양	극지연구소
ESI Q-TOP Mass System	327,849,290	2013/07/08	양극해 해양생물 대사체 MS 라이브러리 분석	극지연구소

제 6 장 연구개발결과의 활용계획



제 6 장 연구개발결과의 활용계획

제 1 절 연구결과의 목표

1. 지구생물체의 80%를 차지하는 해양생물, 특히 남북극해 해양생물은 전 세계적으로 아직 연구개발이 미흡한 부분으로 다양한 신규 화학골격의 대사체를 가지고 있어 유용한 생명공학적 바이오 신소재 개발이 가능하다.
2. 세계 생물공학시장은 연평균 13%의 성장을 통해 2015년 약 2,500억\$를 상회할 것으로 예상되며, 이중 10% 이상을 해양생물공학제품이 차지할 것으로 전망되어 국제 경쟁력 있는 해양생물소재의 탐색 및 산업화를 위한 극지해 해양환경의 생물자원을 확보가 중요하다.
3. 극한환경에 적응한 다양한 극지해 미답해역 해양생물 중 다양성 확보, 적응기작 이해, 유전자 확보, 신규 대사체 규명 및 활용연구를 통한 극지바이오 선도연구가 중요하다.
4. “남극환경보호의정서”에 의한 극지자원 개방시점에 대비하여 극지자원 연구부분에 대한 장기적 연구프로그램 필요하다.
5. 현재 치열한 남극해 생태계 확보를 위하여 동남극해 해양생태계 자원에 대한 체계적, 친환경적 활용방안에 대한 대책이 시급하다.
6. 극지해 해양생물 자원으로부터 유용한 신소재를 발굴하는 것은 기존에 육상생물에 국한되어 왔던 생명공학 연구의 한계를 극복하여 새로운 바이오 소재 및 신기술 개발의 측면에서 무한가치가 있다.
7. 남극 제2기지인 “장보고기지”를 2014년 Terra Nova Bay (TNB)에 건설함에 따

라 남극 해양생물자원 연구를 진행하기 위한 연구거점이 확보될 것이며, “장보고기지”의 활용도를 극대화하고, 이를 독자적인 해양생물자원 활용연구를 진행할 수 있는 기반시설로 활용한다.

8. 이태리와 로스해 해양보호구역 연구를 위한 상호 간 국제협력을 통해 각국의 쇄빙연구선을 조사지역에 투입하고 우리나라의 대륙기지 건설완공 전까지는 인근에 위치한 이태리 마리오주켈리 기지를 연구 거점으로 활용 가능하다.
9. 남·북극 영유권 분쟁과 자원개발 시점에 대비하여 적극적인 국가 대응체계 마련을 위한 기초역량 확보가 중요하다.
10. 극지해 생물자원 탐사 및 확보를 통한 국민정서 강화, 범국민 자긍심 고취 및 대국민 홍보·교육을 제고한다.



제 2 절 양극해 해양생물 탐사

1. K-POD 사업은 국내에서 쇄빙선 “아라온” 을 활용하여 극지해 해양생물을 대상으로 대사체 활용연구를 진행하는 최초의 사업으로 그 동안 인프라 부족으로 “극지해 해양바이오” 연구가 미진하였으나, 2009년 “아라온” 건조와 함께 다양한 해양생물 활용연구가 가능하여 저온적응 해양생물 유래 신규 대사체를 활용하기 위한 생명공학적 응용분야의 확대가 가능하다.
2. 2009년 쇄빙연구선 “아라온” 건조에 따라 2010년부터 접근이 불가능 했던 극지 및 극권 접근이 가능하게 되어 극지해 해양생물 자원 평가 및 확보를 위한 탐사 활동이 활발해질 것으로 전망되며, 확보한 해양생물 탐사 노하우를 활용하여 이후 다양한 극지 해양생물 대사체 개발을 위한 탐사역량 강화 및 후속연구를 활발히 추진할 계획이다.
3. 국내 최초로 양극해 해양생물 탐사를 실시하여 다양한 해양생물을 확보하였으며, 확보한 해양생물로부터 다양한 대사체를 분리 확보하였고 향후 극한환경에 적응한 해양생물의 대사체를 대상으로 신규 바이오소재 발굴을 위한 해양생물 탐사 인프라를 확보하였다.
4. 확보한 해양생물은 국가 생물자원 확보를 위하여 분류 동정 등의 연구를 진행한 후 기탁기관에 기탁을 진행하여 향후 국내외 극지해 해양생물 연구자에게 연구 자료로 활용한다.
5. 남극 로스해의 해양생태계에 대한 과학적 기여로 남극해양자원보존위원회에서의 국가 위상 제고를 위하여 남극은어의 생태적 생활사를 규명한다.
 - (1) 한-이탈리아 간 지속적인 국제 공동 연구를 통해 정확한 산란장과 부화 위치, 부화 장소, 발생 단계, 기타 생태학적 특성 연구 및 sea-ice formation과 산란장 형성 등의 상관관계 규명 연구에 기초자료로 활용한다.
 - (2) 남극 로스해 지역은 최근 뉴질랜드와 미국이 주도하여 해양보호구역(MPA) 선

정을 위해 남극해양자원보존회의 과학위원회(SC-CAMLR)에서 지속적으로 논의되고 있는 지역이나 현재까지 러시아의 반대로 선정되지 못하고 있어 향후 해양보호구역 선정에 중요한 기초자료로 활용한다.

- (3) “남극해양자원보존협약”에 남극활동 초기(1978년)부터 가입한 우리나라는 남극반도 지역의 크릴 조업을 시작으로, 로스해 지역에서는 이빨고기 조업을 하는 주요 국가 중 하나이나 조업활동에 비례하는 남극해양자원에 대한 과학적 기여의 부족으로 남극해양자원보존위원회에서의 위상 제고가 필요한 시점이다.

6. 해양환경 변화에 따른 해빙 형성과정과 남극은어 보육장 (nursery area) 형성의 상관관계 규명에 기초자료로 활용할 수 있다.

- (1) 안정된 정착빙이 남극은어 산란장의 필수 조건이 될 경우 로스해 지역 해양 환경 변화에 따른 해빙 형성 시기, 폴리냐 형성 시기 등의 변화는 남극은어 생활사의 완성에 중요한 요인이 될 수 있다.
- (2) 환경변화에 따른 산란장 분포의 변동은 로스해 지역 대형 해양생물의 주요 먹이원인 남극은어의 분포 패턴에 영향을 줄 수 있음. 따라서 환경변화에 따른 로스해 해양생태계 변화의 예측을 위해 해빙 형성 과정과 남극은어 보육장 형성의 상관 관계 규명이 필요하다.

7. 남극은어의 전 생활사 및 로스해 지역에서의 생활사별 분포에 대한 추가 연구가 필요하다.

- (1) 1회의 월동연구를 통해 남극은어의 초기 생활사 규명을 위한 시료 확보와 연구 결과를 확보하였으나, 현재까지 가설로 남아 있는 정착빙 지역에서 산란 후 수정이 이루어지는지, 상대적으로 깊은 수심에서 산란과 수정이 이루어진 후 지역적인 수계의 흐름에 따라 얼음 입자를 따라 상승하여 수정란이 정착빙의 저면에 부착되는지에 대한 연구가 필요하다.
- (2) 1회에 걸친 남극 동계기간의 모니터링으로 산란장의 분포를 확정할 수 없으며 지속적인 추가 조사를 통해 테라노바만 지역의 보육장으로서 중요성 규명이 필요하다.
- (3) 장보고기지 주변 정착빙에서는 남극은어 알이 채집되지 않았으나 이에 대한 추가 조사가 필요하며, 남극은어 산란장으로서의 환경조건 식별 연구가 필요하다.

제 3 절 양극해 해양생물 유래 대사체 활용가치 규명

1. 대사체학과 최신 분리 기법을 접목하여 극지미생물 추출물 분리정제의 효율 개선을 위한 시너지 효과 창출 가능하다. K-POD 사업을 통하여 얻어진 원천기술, DB 및 Library 등은 국내 관련 생물공학산업에서 신규 시장 확보에 필수적인 연구기반으로 활용할 수 있다.
2. 극지미생물 기반의 다양한 질환에 대한 효능 물질의 분리정제 및 선도물질을 도출함으로써 극지미생물 유래 식의약개발 핵심기술 개발 가능하며 특허권 선점을 통한 기술이전 가능하다.
3. 세계적으로 생명자원 확보경쟁이 치열해지는 상황에서 “양극해 해양자원의 확보 및 보존, 가치 발굴 및 정보화, 활용 및 산업화의 운영체계 구축”이라는 양극유래 해양생명자원의 선순환 구조를 위한 거시적 구도 하에서 양극해 유래 해양생물자원의 이차대사물질 탐색 연구는 양극해양 생명자원의 가치 발굴 및 정보화 단계를 촉진시키는 촉매의 역할을 할 것이다.
4. 본 연구에서 확인된 의약활성 화합물들은 물질특허 획득이 가능하며 향후 추가적인 활성 확인을 통하여 기능성소재나 기타 의약품으로의 개발 가능성을 타진해 볼 수 있다. 또한 만약 단일 물질로서 의약품으로 개발 등이 불가능해도 chemical probe로서 다양한 생명과학의 분야에서 고가의 연구용 소재로서 상업적으로 개발해도 전망이 밝다고 생각된다.
5. 생리활성물질탐색의 미개척분야인 양극해 서식 해양생물자원 활용을 위한 화학성분 및 생리활성 DB 구축의 기초자료로 활용이 가능할 것이다.
 - (1) 구축되는 대사체 분획물 라이브러리는 향후 관련 연구자와의 공동연구의 연구소재로 추가 활용이 가능할 것이다.
 - (2) 발굴된 대사체의 생리활성을 기초로 하여 미지의 생명현상 규명 또는 질병현상 규명과 관련된 연구 분야에 chemical probe 으로도 활용이 가능하다.

- (3) 발굴되는 생리활성 물질은 의약품의 합성연구 등에 선도물질이나 모델화합물로 역할이 가능하다.
 - (4) 신규 소재로서 물질특허를 획득하여 독점적 활용 권에 의한 물질특허 사용료로서 막대한 수입을 기대할 수 있다.
 - (5) 새로운 물질의 제조나 생산에 대한 관련 특허의 확보가 가능하여 물질특허 외에도 이의 활용에 의한 수입도 가능하다.
 - (6) 국내에서 최종 상품화에 성공하면 관련 식품의약품산업이나 제약 산업의 성장과 활성화에 획기적인 전기를 마련 할 수 있다.
 - (7) 최종 상업화에 성공하는 경우는 앞서 기술한 연구의 필요성 중 경제 산업적 측면에서 밝힌 구체적인 시장성을 감안하여 국내시장 및 수출에 의한 상당한 경제적 가치를 창출 할 수 있다.
6. 지금까지 효능 연구에 그쳤던 생리활성소재를 찾는 천연자원의 연구들과는 달리 세포 및 분자생물학적 수준에서의 작용 기전이 규명됨으로써 극지 생물유래 대사체의 효능이 과학적이고 정확하게 검증되었다. 이러한 작용 기전을 이용한 관련 질환 치료 및 예방에 구체적으로 적용됨으로써 극지 유래 대사체를 이용한 신약 개발에 있어서도 중요한 약물 작용기전 정보를 제공할 수 있을 것으로 생각된다.
7. 양극해에 서식하는 해양생물은 생리활성 물질탐색의 대상으로서 거의 연구가 이루어지지 않은 미지의 생물자원이다. 또한 극한해양환경에 적응하고 진화해온 극지환경 생물자원의 특성상 현재까지 발굴된 이차대사물질과는 상이한 화학구조 및 생리 활성을 가지는 이차대사물질이 발굴될 가능성이 매우 높으며 이는 분자구조의 다양성구축면에서 장점을 지니고 있다. 따라서 본 연구 결과 확보한 극지 생물 유래 추출물 및 분획물 라이브러리, 분리된 활성 대사체는 신규 의약 소재 및 기타 기능성 소재의 원천재료로서의 무한한 잠재가치를 가지는 연구 성과물이라고 판단된다.
8. Lobaric acid의 항당뇨 효과 및 그 대사체의 항당뇨 효과를 통하여 기존의 당뇨병의 증상완화의 치료가 아닌 근본적인 치료제 개발에의 새로운 접근법을 제시할 수 있었다. 이러한 접근 방법은 현재 급격히 증가하고 있는 당뇨병 및 그 합

병증의 개발지식과 기술을 제공함으로써 국가 의약산업 및 경제발전에 큰 기여를 할 것으로 판단된다.

9. 신규화합물 Ramalin 대한 면역반응 조절효과와 그 작용기전, 항비만, 항염증, 자가포식과 관련된 연구결과가 세포내의 작용 기전을 구체적으로 제시되었고, 연구결과를 기초 자료로 활용하여 *in vivo*의 동물임상 연구가 진행된다면 인체에 적용할 수 있는 유용한 성분으로 빠르게 개발될 수 있을 것이다.
10. 특히, 신규화합물 Ramalin은 알츠하이머 치매의 원인이 되는 아밀로이드 베타의 생성을 담당하는 BACE1의 단백질 양을 감소시키고 항염증 효과를 가지고 있어 치료제로의 개발이 가능하여 Ramalin의 MOA(mode of action)에 대한 자료를 확보한 후 신약개발을 진행할 것이다.
11. 산업용 단백질 분해효소(P66) 및 지질분해효소는 생물공학 분야 중에서도 자본이 다량 투입되는 기술 분야가 아니므로 다양한 극한지 생물자원, 유전공학 및 단백질 공학기술을 이용하여 접근이 가능한 분야로 산업적 이익 및 연구성과에 주요하다
 - (1) 현재 상용화된 저온성 단백질 분해효소 및 지질분해효소는 남극에서 분리한 *Candida antarctica*가 생산하는 지방분해효소 lipase B로 세계적인 효소회사인 덴마크의 노보자임스(Novozymes)사에서 Novozym 435가 유일하다. 따라서 개발된 저온성 지질분해효소는 세정제, 피혁제품 가공제, 화장품 첨가제, 사료 첨가제, 식품산업의 첨가제, 환경오염 제거 및 분자생물학적 응용 등 산업적 응용성이 매우 크므로 관련업계에 기술이전을 할 계획이다
 - (2) 산업화를 위해서는 경제적인 비용의 대량생산 기술개발이 필수적이기 때문에, 연구결과물은 저온활성 지질분해효소의 추가적인 대량생산 기술 개발 연구에 이용될 것이다.
 - (3) 다양한 특성을 갖는 후속 저온성 지질분해효소 기술개발은 다양한 용도에 사용이 가능한 특화된 효소 개발을 가능하게 할 것이다.

제 3 절 대사체 생성경로(Metabolic flow) 파악

1. 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 있다.
2. 현재까지 극지생태계 서식종들 가운데 요각류와 같은 하등무척추동물을 이용하여 이러한 분자생물학적수준에서의 영향 평가법이 개발되지 않은 관계로 이 분야의 연구는 국제적으로 그 기여도가 매우 클 것으로 예상된다.
3. 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 극지해 환경의 영향평가 등 다양한 분야로의 응용 연구가 가능하다.
4. 극지요각류를 극지 환경독성학적 실험동물로 개발할 수 있어 극지에 서식하는 생물을 이용한 극지환경 및 스트레스 영향의 연구모델의 수립이 가능하다.
5. 해양생태계의 변화를 측정하고 예측하기 위한 지속적인 연구가 이루어지고 있는데 이를 연구하기 위한 가장 효과적인 방법 중에 하나로는 해양생태계 사슬의 최하위층의 연구를 통해서 가능하다.
6. 해양 생태계 내의 모든 해양 생물은 주변 환경에 따른 대사물질의 양적 질적 변화가 이루어지는데 이는 해양 생태계 전반에 걸쳐 지속적인 영향을 행사함. 그러므로 극지 해양생태계의 최하위층 중에서 1차 소비자인 동물성 플랑크톤 *Paracyclops nana*의 대사체학 측면에서의 연구를 통해 해양 생태계 전반의 흐름을 파악하고 변화를 예측이 필요하다.
7. 또한 극한의 자연환경에 적응하여 살고 있는 생물체는 자신만의 독특한 대사방법을 발전시키며 진화해왔으며, 이들 생물체에서 확보한 대사물질(metabolite)은

힘겨운 생존경쟁의 산물이므로 새로운 생리활성 연구 및 신규 대사체 발굴에 무한한 가능성이 있다.

8. 환경적 요인이 해양생태계 전반에 미치는 영향을 파악하기 위해 해양생태계 사슬의 최하위층인 동물성 플랑크톤에 대한 대사체 분석 연구를 시행하고 이를 활용하여 극지 생물의 생명현상의 총체적인 이해와 해양 생태계의 변화 예측에 기여하고자 하며 극지 해양자원으로부터 유용 대사산물을 발굴하고자 한다.



제 7 장 연구개발과정에서 수집한
해외과학기술정보



제 7 장 연구개발과정에서 수집한 해외과학기술정보

1. 극지해 해양생물은 가장 중요한 특성은 저온에 적응하여 생존할 수 있는 생체기능을 가지고 있다는 것으로 극지생물은 효소활성의 저하, 생체막 유동성 감소와 단백질 불활성화, 세포내에서의 얼음결정 형성 등의 생리적 단점은 극복하기 위한 생리기작이 필요하다.
2. 극지해 해양생물도 저온환경에 생존하기 위한 여러 생리적 기작을 가지고 있는데, 극지에 서식하는 어류 등은 -1.7°C 의 해수에서도 서식이 가능하게 신진대사를 유지하기 위하여 항동결물질인 결빙방지단백질(Antifreeze protein : AFP)을 이용하여 체액의 결빙을 방지하고 저온에서의 생존을 가능하게 한다
3. 저온적응 미생물의 생존은 저온에서의 단백질과 세포막의 적응에서부터 시작되며, 저온효소는 중온효소에 비교하여 활성화에너지를 낮추어 높은 효소활성을 유지하게 하는 기작을 가지고 있음. 이러한 저온효소는 심해 ($-1^{\circ}\text{C} - 4^{\circ}\text{C}$) 및 극지해 (해수 및 퇴적토 : -1°C , 빙하 : -5°C)에 서식하는 생물의 특성으로 극한저온에서 생체대사를 유지하게 한다.
4. 덴마크의 Dr. Diaverge가 고지방의 바다표범과 물고기를 주식으로 하고 있는 이누이트인들에게 고지혈증, 동맥경화, 뇌경색, 심근경색 등의 성인병이 적다는 사실을 발견하고 연구한 결과, 이들 생물들에 축적되어 있는 EPA(eicosapentanoic acid)의 섭취에 따른 체질 때문임을 밝힌 이후, 극지해양 생물을 이용한 혈중지질 대사 조절과정에 대한 연구가 중요하다.
5. 대사체학은 생물체에 존재하는 저분자 화합물을 전체적으로 분석하는 기술로서 생명체 상호간의 영향 및 외부 화합물들과의 반응을 검토할 수 있다. 이러한 대사체 연구는 동물, 식물, 미생물 등의 생물체를 대상으로 식품, 농업, 의학, 환경 분야 등 다양한 분야에 적용되어 오고 있으며, 생명현상을 총체적으로 이해하기

위한 천연물의 대사물질에 관한 연구가 지속적으로 이루어지고 있어 최근 기술의 발달로 해양생물에 대한 적용이 가능해지면서 극한 서식조건으로 인한 특이성과 다양성의 대사체를 가지는 해양 천연물 관련 관심과 연구는 증가하고 있다.

6. 해양유래의 천연물은 그 구조가 육상에서 분리되는 물질과 상이한 경우가 많음으로 신약 스크리닝 시 중요한 요소로 인식되는 분자구조의 다양성구축면에서 장점을 지니고 있다고 판단된다. 특히 해양유래의 미생물은 위에서 언급한 생물자원으로서 가지는 특징에 추가적으로 해양식물이나 동물이 가지는 채집의 어려움이나 다량의 시료확보의 어려움 등의 단점을 가지지 않기 때문에 전통적인 천연물의 원료 (육상생물)를 대체할 수 있는 새로운 소재의 보고로 인식되고 있다. 특히 현재까지 알려진 해양유래 생리활성 물질의 소재인 해양 동식물 (해면, 산호초등)은 다양한 종류의 미생물 (bacteria, cyanobacteria, fungi등)과 공생관계를 이루고 있으며 이들 미생물이 실질적인 생리활성 물질의 생산자라는 견해도 제시되고 있다. 따라서 향후 신규생리활성물질의 보고로서의 해양미생물자원의 중요성은 더욱 부각될 것으로 판단된다.

7. 1990년대 말부터는 외국의 해양생물자원에 대한 접근도 시도되어 주로 극지 및 열대서부태평양의 생리활성 천연물 탐색이 제한적으로 이루어지고 있다. 특히 2007년 이후에는 정부 주도로 마이크로네시아 Chuk 섬 인근해역에 대한 해양생리활성물질 연구가 진행 중이다.

8. 세계 의약품 산업은 전 세계적으로 어려운 경제상황에도 불구하고 꾸준히 성장하고 있는데 미국은 지속적으로 높은 성장세를 나타내었으며 유럽과 아시아 역시 높은 성장률을 기록하였다. 현재 제약업계의 동향은 합성 의약품에서 이제는 근본적인 유전적 요인을 이용한 바이오 의약품이나 식물과 같은 천연물 원료를 이용한 의약품들이 주목받고 있다.

(1) 면역조절제의 기술개발동향

- ① 새로운 사이토카인의 발견과 기능규명, 면역억제제, 백신의 개발이 두드러진다. 특히 면역억제제에 대하여는 현재 장기이식거부반응과 자가 면역

질환을 치료할 수 있는 대표적인 면역억제제는 전 세계적으로 스위스의 노바티스사가 만든 사이클로스포린 A가 가장 많이 사용되고 있고, 일본의 후지사와 Fujisawa사가 만든 FK506이 다음으로 많이 사용되고 있다. 그러나, 기존의 약물들은 부작용이 많아 다국적 제약회사들은 면역억제효과를 가지는 치료용 항체의 실용화에 박차를 가하고 있다.

- ② 관절염의 경우 이미 많은 치료제들이 시판되고 상용되어지고 있다. 현재 TNF 길항제(휴미라, 레미케이드, 엔브렐), IL-1 수용체 길항제(악템라), 항 IL-6 제제, Rituximab CTLA-5 Ig 등을 류마티스 관절염 치료에 시도하고 있다. 최근에는 이 밖에 다양한 항체 치료제들이 개발되고 있다.

(2) 염증성 비만이나 동맥경화 치료제에 대한 기술개발동향

- ① 이런 질병으로 인한 합병증 문제는 이제는 기름지고 육식 위주의 식습관을 가진 미국이나 유럽국가들 뿐만 아니라 아시아를 포함한 전 세계적으로 중요하게 다뤄지고 있는 문제이다. 하지만 비만 및 비만으로 유발되는 다양한 합병증들에 관한 위험성 문제는 전 세계적으로 관심의 대상이 되고 있지만, 효과적인 비만치료제 개발은 미비한 상태이다.
- ② 비만치료제로서 에너지흡수 감소 약물(Amphetamines, Rimonabant, Sibutramine 및 Orlistat) 등이 사용되었으나 부작용이 심해 시판을 중단하였고 Orlistat가 미국에서 장기요법으로 허가 받은 유일한 비만 치료제이며 이 약물 또한 위장관 심장의 부작용으로 인하여 제한적으로 사용되고 있다.
- ③ 최근 미국 FDA는 Belvig (Locaserin)과 Qsymia (Phentermine + Toiramide) 라는 2개의 새로운 식욕 억제제를 허가하였고, 에너지 소모증가 약물로서 전임상 단계에 있는 Ember 사의 Irisin 관련 펩타이드, Zafgen사의 Belorinib과 MD Anderson 암센터에서 개발 중인 합성 펩타이드인 Adipotide, Obetat 에서 개발 중인 펩타이드인 GST-TatdMt등이 있다. 이밖에 기존의 약물작용과는 새로운 작용기전을 갖는 약물들이 개발되고 있다

(3) 동맥경화 또는 고지혈증의 기술개발동향

- ① 예방 및 치료제인 스타틴계 약물, 피브레이트계 약물 등 고지혈증 치료제는 아직까지 다국적 제약기업들이 신약 개발 등으로 관련 치료제 시장을 주도하고 있다. 제품 개발에 어려움을 겪는 국내 기업들은 심혈관계 질환에 대한 인지도를 제고시켜 시장을 확대하기 위해 외국 제약사와 라이선스 계약을 체결하거나, 특허 만료 제품 출시를 통해 경쟁하고 있는 실정이다.

(4) 항당뇨치료제 기술개발동향

- ① 현재 1제로 사용되고 있는 약물은 metformin으로 AMPK의 활성을 증가시켜 혈당 강하 효과를 나타내고 있다. 이 외에도 개발되어 있는 약물로는 sulfonylureas, TZDs, DPP-IV 저해제, SGLT2, GLP-1 analog등이 존재한다.
- ② sulfonylurea 계통의 약물은 우수한 혈당 강하 효과를 가지는 반면 그 약효 유지가 2년정도로 제한되는 단점이 있다. 이는 기전상의 특징으로 췌장내의 베타세포를 강하게 자극하여 인슐린을 분비하는 기전이 지속적인 복용으로 인하여 오히려 세포독성을 유발하게 된다. 이에 따라서 2년 후에는 insulin therapy로 전환해야 하는 단점이 있다.
- ③ TZD 계통의 약물은 PPAR gamma agonist로 당뇨에 효과적이며, 또한 근본적인 치료가 가능하다고 판단되는 약물이다. 하지만 이 약물도 지방세포의 분화를 촉진하여 부종 및 체중증가의 부작용이 따르게 된다. 최근에 심혈관계통의 문제를 주는 것으로 판단되어 약물이 퇴출 위기까지 직면하였으나, 그 부작용은 미미하다고 판명되었다.
- ④ DPP-IV저해제는 음식물 섭취 후 장에서 분비되는 GLP-1의 안정화를 꾀하는 약물로서, 최근에 많이 사용되는 약물이다. GLP-1은 장에서 분비되어 췌장의 베타세포를 자극하여 insulin을 분비하는 역할을 하는 호르몬으로서, active form의 반감기가 2분에 지나지 않는다. 이에 DPP-IV 저해제를 투여 할 경우 이러한 active form이 유지되어 혈당강하 효과를 가지게 된다.
- ⑤ SGLT2 저해제의 경우 뇨로 배출되는 당의 재흡수를 막는 기작을 가지고 있다. 이에 혈액내에 당이 소변으로 배출되어 우수한 혈당 강하 효과를

나타낸다. 하지만, 이 약제의 경우 소변으로 배출되는 당의 증가로 인하여 요로감염이 꾸준히 보고되어 있고, 또한 일본에서 2명의 환자가 3상에서 사망하여 그 사용을 우려하는 연구자들이 많은 실정이다.

- ⑥ 주사제로 개발되어진 GLP-1 analog의 경우는 그 약효가 뛰어나지만, 주사제라는 단점과, 치료비용이 연간 3천만원정도가 소요되어 그 사용 실적이 아직 미비하다. 현재 GLP-1의 서방형 제제가 개발되어 지고 있고, 최근 한미약품에서 licence out한 제품도 이에 속한다.
- ⑦ 지금까지 개발된 약물들은 질환의 근본적인 치료 보다 혈당 강하 효과를 우선하고 있으며, 그 부작용이 적지 않은 상태이다. 또한 그 효과의 기간이 짧게는 1년 길게는 5년 정도로 그 이후에는 1형당뇨와 마찬가지로 insulin therapy로 전환되어 진다.
- ⑧ 이에 현재 혈당강하 효과외에 원인 치료를 위한 많은 접근이 이루어지고 있고, GPR40, GPR119등의 gpcr 계열의 타겟등에 대한 연구도 꾸준히 진행되고 있다. GPR40의 경우 Takeda에서 개발한 약물이 간독성을 나타내어 임상 3상에서 실패했지만, 꾸준히 약물이 개발되어 지고 있으며, GPR119의 경우 임상 2상까지 개발한 Daiichi Sankyo의 약물등이 존재하지만 약물의 약효정보에 대해 공개가 안 되어진 상태이다. PTP-1B 저해제의 경우는 비교적 신규 타겟으로 알려져 있다. 이에 이 연구를 통하여 선구적인 연구가 진행할 수 있다고 판단되며, first-in-target으로의 접근도 가능하리라고 판단되어 진다.

(5) 치매성 알츠하이머 치료제 기술개발동향

- ① 대표적으로 알츠하이머성 치매는 아직 정확한 원인이 밝혀지지 않고 있으며 효과적인 치료법도 개발되어 있지 않다. 종합적으로 볼 때, 현재 치매의 치료는 증상을 조기에 발견해 치료함으로써 진행을 늦추는데 목표를 두고 있으며, 현 단계에서 치매의 진행을 억제하거나 예방할 수 있는 약물은 없다.
- ② 치매에서 나타나는 인지장애증상이 주로 대뇌 기저부의 콜린성 신경의 손상 때문이라는 가설을 바탕으로 병의 증세를 완화하거나 진행을 둔화시키기 위하여 아세틸콜린의 농도를 높이는 여러 가지 콜린성 약물들(콜

린에스테라제 억제제)이 개발되었다. 보통 시냅스에 존재하며, 아세틸콜린을 신속히 절단하여 신경전달을 막는 아세틸콜린 에스테라제(AChE)라는 효소를 불활성화하는 기전을 가지고 있으며, 실제로 그러한 콜린에스테라제 억제제들이 미국 FDA의 승인을 받아 전 세계적으로 시판 중이다 (tacrine, donepezil, rivastigmine, galanthamine).

- ③ 미국 FDA가 승인한 인지기능 개선제인 tacrine은 기억력 등 인지기능의 장애를 완화시키거나 치매의 진행속도를 늦추는 효과가 있다. 대표적인 약물로는 일본 에자이사에서 개발한 donepezil(아리셉트), 여성호르몬, 셀레질린과 비타민E의 병합 투여 등을 들 수 있다. 이들은 뇌속에서 기억력을 관장하는 신경전달물질인 아세틸콜린의 분해를 막아주어 농도를 올려 줌으로써 치매 악화를 늦춘다.

④ 대표적인 알츠하이머병 치료제

- 도네페질(아리셉트) : 성분명은 도네페질(donepezil)이며, 일본 에자이 제약회사에서 개발하였다. 알츠하이머성 치매는 뇌의 신경전달물질인 아세틸콜린이 줄어들면서 기억장애 및 판단장애, 편집적 사고, 대소변 조절 장애, 실어증 등 정신기능의 전반적인 장애를 일으키는 질환이다. 이 약은 아세틸콜린 분해효소의 작용을 억제하고 아세틸콜린을 증가시킴으로써 기억력과 인지 능력을 향상시키는 기능을 한다.
- 리바스티그민(엑셀론) : 성분명은 리바스티그민(rivastigmin)이며, 다국적 제약기업인 노바티스(novartis)사가 개발하였다. 아리셉트와 코그넥스에 이어 2000년 4월에 알츠하이머성 치료제로는 세번째로 FDA(Food and Drug Administration:미국식품의약국)의 사용 승인을 받았다. 리바스티그민은 뇌세포들이 의사소통을 하는 데 중요한 역할을 하는 아세틸콜린(acetylcholine)의 분해를 억제하고, 아세틸콜린을 증가시킴으로써 인식 능력을 향상시키는 기능을 한다. 기존의 치매 치료제인 아리셉트·코그넥스와 마찬가지로 경증 및 중등도의 증세만 완화시키고 악화를 지연시킬 뿐 중증의 환자에게는 효과가 없다.
- 갈란타민(레미닐) : 사노케미아사(社)가 개발한 약물로 알츠하이머병을 획기적으로 치료할 수 있다고 한다. 갈란타민은 일종의 알칼로이드로 신경계에서 신호전달물질로 작용하는 아세틸콜린이 더 널리 분포하도록

록 만드는 동시에 아세틸콜린이 기억 기능을 담당하는 뇌에서 분해되는 속도를 더디게 만드는 역할을 한다.

(6) 교모세포종(glioblastoma, GBM) 치료제 기술개발동향

- ① GBM은 중추신경계의 아교세포(glia cell)와 그 전구세포에서 기원하는 악성 종양으로 뇌의 피질층두엽 내 대뇌반구의 피질하 백질(white matter)에 가장 흔히 발생한다. 외과적 수술로 병변 제거 후 방사선요법과 화학요법을 병행하는 표준 치료법이 시행되고 있으나 평균 생존율이 14.6개월에 불과한 매우 치명적인 종양이다.
- ② 표준 치료법에 사용하는 약물인 temozolomide (TMZ)는 alkylating agent의 일종으로 DNA 손상을 유발하여 암세포를 제거하는데, 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 보인다. 재발률도 매우 높아 6개월 progression-free survival (PFS) 15-21% 및 평균 생존율 25주로 예후가 극히 불량하다.
- ③ 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 단계이다.
- ④ GBM은 경계가 불분명하고 광범위하게 퍼져있어 수술 시 완전한 제거가 어려움. 고형암에 비해 타기관으로의 전이는 드물지만, 두개골 안에서 광범위하게 퍼지는 것 역시 전이(metastasis)로 볼 수 있어 암전이 억제 역시 치료에 있어 중요하다.

(7) 급성전골수백혈병 (APL, acute promyelocytic leukemia) 치료제 기술개발동향

- ① APL은 급성골수백혈병(acute myelogenous leukemia AML)의 특이한 형태로, 전(前)골수세포 단계에서 미분화 상태로 남은 세포로 인한 악성질환을 유발한다.
- ② 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 이룬다.

- ③ 기존 ATRA의 문제점: ATRA 단독처리 시 초기 CR율은 높으나 CR후 5년 내 재발률이 40%에 이르며, 일부는 retinoic acid syndrome 등의 심각한 부작용도 나타낸다.
- ④ 이는 분화하지 않고 남아 재발을 일으킬 수 있는 leukemia-initiating cells (LICs leukemic stem cells, leukemia-repopulating cells 등으로도 불림)의 존재를 시사하며, 재발없는 완치를 위해 분화요법 외에 LIC까지 제거할 수 있는 치료법의 개발이 요구된다. LIC 제거의 surrogate marker로 RARA 단백질 분해를 이용한다.
- ⑤ 신규 보조치료제의 필요성 : 현재 ATRA와 함께 적용할 수 있는 보조치료법으로 화학요법(CT)과 arsenic trioxide (ATO)가 사용되고 있으나 세포독성이 비교적 높아 개선의 여지가 있다.

(8) 골 대사 (bone remodeling)치료제 기술개발동향

- ① 뼈는 세포외기질 성분으로 구성된 껍질(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 되었다.
- ② 뼈의 세포성분 중 대표적이 두 세포는 뼈를 만들어내는 골모세포(osteoblast)와 뼈를 파괴하는 파골세포(osteoclast)이며, 이 두 가지 세포간의 정밀한 조절기전을 통해 뼈의 총량이 조절된다.
- ③ 미분화 상태의 골모세포가 활성화되면 분화가 진행되면서 콜라겐(collagen)등의 세포외기질 성분을 분비하고 여기에 무기질 성분이 침착하도록 하여 뼈의 생성을 촉진한다.
- ④ 그러나 골모세포의 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 진행된다.

- ⑤ 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 있다.



제 8 장 참고문헌



제 8 장 참고문헌

극지연구소 쇄빙선운영팀 (2011) 2010/2011년 쇄빙연구선 [아라온] 남극항해 활동보고서. 극지연구.

강성호 외 (2007) 쇄빙연구선을 활용한 극지연구 과제 발굴 기획 연구. 극지연구소.

김지희 외 (2011) 남극 로스해 테라노바만 해양보호구역(MPA)에 대한 한-이태리 국제공동연구 기획. 극지연구소.

노경태 외 (2002) 국가기술지도:비전 II 건강한 생명사회 구현 제2권. p.277-380.

정경호 외 (2011) 북극해 해양조사 연구 (북극해 해양조사 연구사업 II 단계 연구보고서). 한국해양과학기술진흥원.

진동민 외 (2010) 극지 관련 국제기구 과학이슈 분석 및 대응방안 도출. 교육과학기술부.

신종현 외 (1991) 해양 천연물 연구를 위한 중장기 계획수립. 한국해양연구소.

신희재 (2010) 바다, 신약의 보물창고. 지성사.

이정걸 (2014) 합성생물학 부품개량을 위한 단백질공학의 연구동향.

이방용 외 (2007) 극지기반 첨단 종합기술 개발. 공공기술연구회.

이홍금 외 (2003) 해양미생물 다양성 확보 및 유전자원 이용기술 개발. 과학기술부.

이홍금 외 (2004) 해양미생물 다양성 확보 및 유전자원 이용기술 개발. 과학기술부.

이홍금 외 (2007) 극지유래 저온효소 상용화기술개발사업 기획 연구. 극지연구소.

이홍금 외 (2016) 극지시료 보존 및 관리 시스템 구축. 극지연구소.

이탁순 (2010) '0상' 임상시험 기준 마련...비용·시간 절감. DailyPharm ; Available from:
<http://www.dailypharm.com/Users/News/SendNewsPrint.html?mode=print&ID=124100> (2010.03.30.).

한국보건산업진흥원 (2002) 약물유전체연구개발사업을 위한 사전기획연구. 보건복지부.

홍재상, 이진환, 임현식, 강창근, 한경호 (2008) 해양생물학 6판: 생태학적 접근. 라이프사이언스 p.197-204.

Abe M, Imai T, Ishii N, Usui M, Okuda T, Oki T (2005) Quinolactacide, a new quinolone insecticide from *Penicillium citrinum* Thom F 1539. *Biosci Biotechnol Biochem* 69, 1202-1205.

Acuna UM, Atha DE, Ma J, Nee MH, Kennelly EJ (2002) Antioxidant capacities of ten edible North American plants. *Phytother Res* 16, 63-65.

Adamczeski M, Reed AR, Crews P (1995) New and known diketopiperazines from the Caribbean sponge, *Calyx cf. podatypa*. *J Nat Prod* 58, 201-208.

Ager DJ, Babler S, Erickson RA, Froen DE, Kittleson J, Pantaleone DP, Zhi B (2004a) The synthesis of the high-potency sweetener, NC-00637. Part 3:

The glutamyl moiety and coupling reactions. Organic process research & development 8(1), 72-85.

Ager DJ, Erickson RA, Froen DE, Prakash I, Zhi B (2004b) The synthesis of the high-potency sweetener, NC-00637. Part 2: Preparation of the pyridine moiety. Organic process research & development 8(1), 62-71.

AhYoung AP, Jiang J, Zhang J, Khoi Dang X, Loo JA, Zhou ZH, Egea PF (2015) Conserved SMP domains of the ERMES complex bind phospholipids and mediate tether assembly. Proc Natl Acad Sci USA 112, 3179-3188.

Ailhaud G, Grimaldi P, Negrel R (1992) Cellular and molecular aspects of adipose tissue development. Annu Rev Nutr 12, 207-233.

Aletsee L, Jahnke J (1992) Growth and productivity of the psychrophilic marine diatoms *Thalassiosira antarctica* Comber and *Nitzschia frigida* Grunow in batch cultures at temperatures below the freezing point of sea water. Polar biology 160, 643-647.

Alibright TD, Jessel TM, Kandel ER, Poster MI (2000) Neural science: a century of progress and the mysteries that remain. Cell 100, 1-55.

American Association of Blood Banking Technical Manual, 50th ed., Bethesda, MD, 2003.

Ando I, Tsukumo Y, Wakabayashi T, Akashi S, Miyake K, Kataoka T, Nagai K (2002) Safflower polysaccharides activate the transcription factor NF- κ B via Toll-like receptor 4 and induce cytokine production by macrophages. Int Immunopharmacol 2, 1155-1162.

Angle SR, Kim M (2007) A general approach to 3-n-butyl-5-alkylindolizidines: Total synthesis of (-)-indolizidine 195B. *J Org Chem* 72(23), 8791-8796.

Antranikian G, Egorova K (2007) Extremophiles, a unique resource of biocatalysts for industrial biotechnology, pp. 361-406. In Gerday, C. and Glansdorff, N. (eds.), *Physiology and biochemistry of extremophiles*. ASM Press, Washington, D.C., USA.

Arai K, Rawlings BJ, Yoshizawa Y, Vederas JC (1989) Biosyntheses of antibiotic A26771B by *Penicillium turbatum* and dehydrocurvularin by *Alternaria cinerariae*: comparison of stereochemistry of polyketide and fatty acid enoyl thiol ester reductases. *J Am Chem Soc* 111, 3391-3399.

Arakawa T, Timasheff SN (1982) Stabilization of protein structure by sugars. *Biochemistry* 21, 6536-6544.

Ashburn TT, Thor KB (2004) Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov* 3(8), 673-683.

Assal F, Cummings J (2002) Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr Opin Neurol* 15, 445-450.

Association AS (2010) Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* 6, 158-194.

Baek K, Lee YM, Hwang CY, Park H, Jung YJ, Kim MK, Hong SG, Kim JH, Lee HK (2015) *Psychroserpens jangbogonensis* sp. nov., a psychrophilic bacterium

isolated from Antarctic marine sediment. *Int J Syst Evol Microbiol* 65, 183-188.

Bakermans C, Ayala-del-rio HL, Ponder MA, Vishnivetskaya T, Gilichinsky D, Thomashow MF, Tiedje JM (2006) *Psychrobacter cryohalolentis* sp nov and *Psychrobacter arcticus* sp nov., isolated from Siberian permafrost. *International journal of systematic and evolutionary microbiology* 56, 1285-1291.

Barton DH, Crich D, Motherwell WB (1985) The invention of new radical chain reactions. Part VIII. Radical chemistry of thiohydroxamic esters; A new method for the generation of carbon radicals from carboxylic acids. *Tetrahedron* 41(19), 3901-3924.

Beattie GM, Crowe JH, Lopez AD, Cirulli V, Ricordi C, Hayek A (1997) Trehalose: a cryoprotectant that enhances recovery and preserves function of human pancreatic islets after long-term storage. *Diabetes* 46, 519-523.

Becker A, Katzen F, Pühler A, Ielpi L (1998) Xanthan gum biosynthesis and application: a biochemical/genetic perspective. *Appl Microbiol Biotechnol* 50, 145-152.

Bell PJ, Sunna A, Gibbs MD, Curach NC, Nevalainen H, Bergquist PL (2002) Prospecting for novel lipase genes using PCR. *Microbiology* 148, 2283-2291.

Berdeaux RL et al (2004) Active Rho is localized to podosomes induced by oncogenic Src and is required for their assembly and function. *J Cell Biol* 166(3), 317-323.

Berlet BS, Stadtman ER (1997) Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. J Biol Chem 272, 20313-20316.

Bhattarai HD, Kim T, Oh H, Yim JH (2013) A new pseudodepsidone from the Antarctic lichen *Stereocaulon alpinum* and its antioxidant, antibacterial activity. Journal of Antibiotics 66(9), 559.

Bhattarai HD, Paudel B, Lee HS, Lee YK, Yim JH (2008) Antioxidant activity of *Sanionia uncinata*, a polar moss species from King George Island, Antarctica. Phytotherapy research 22(12), 1635-1639.

Binda E et al (2012) The EphA2 receptor drives self-renewal and tumorigenicity in stem-like tumor-propagating cells from human glioblastomas. Cancer Cell 22(6), 765-780.

Bobola MS et al (1996) Role of O6-methylguanine-DNA methyltransferase in resistance of human brain tumor cell lines to the clinically relevant methylating agents temozolomide and streptozotocin. Clin Cancer Res 2(4), 735-741.

Bohn JA, BeMiller JN (1995) (1→3)- β -D-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. Carbohydr Polym 28, 3-14.

Bohoněk M, Petráš M, Turek I, Urbanová J, Hrádek T, Staropražská V, Koštířová J, Horčíčková D, Duchková S (2014) In vitro parameters of cryopreserved leucodepleted and non-leucodepleted red blood cells collected by apheresis or from whole blood and stored in AS-3 for 21 days after thawing. Blood Transfus 12, s199-203.

Bolto B, Gregory J (2007) Organic polyelectrolytes in water treatment. *Water Res* 41, 2301-2324.

Bottaro M, Oliveri D, Ghigliotti L, Pisano E, Ferrando S, Vacchi M (2009) Born among the ice: first morphological observations on two developmental stages of the Antarctic silverfish *Pleuragramma antarcticum*, a key species of the Southern Ocean. *Rev Fish Biol Fisheries* 19, 249-259.

Bradford MM (1976) A rapid and sensitive method for the quantitation of micro-gram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 7, 248-254.

Bringmann G, Lang G, Steffens S, Günther E, Schaumann K (2003) Evariquinone, isoemicellin, and stromemycin from a sponge derived strain of the fungus *Emericella varicolor*. *Phytochemistry* 63, 437-443.

Bultel-Ponce V, Berge JP, Debitus C, Nicolas JL, Guyot M (1999) Metabolites from the Sponge-Associated Bacterium *Pseudomonas* Species. *Mar Biotechnol* 1, 384-390.

Byun EH, Kim JH, Sung NY, Choi JI, Lim ST, Kim KH, Yook HS, Byun MW, Lee JW (2008) Effects of gamma irradiation on the physical and structural properties of β -glucan. *Radiat Phys Chem* 77, 781-786.

Caetano-Lopes J, Canhao H, Fonseca JE (2007) Osteoblasts and bone formation. *Acta Reumatol Port* 32(2), 103-110.

Canonica L, Rindone B, Santaniello E, Scolastico C (1972) A total synthesis of

mycophenolic acid, some analogues and some biogenetic intermediates. Tetrahedron 28, 4395-4404.

Capicciotti CJ, Kurach JD, Turner TR, Mancini RS, Acker JP, Ben RN (2015) Small molecule ice recrystallization inhibitors enable freezing of human red blood cells with reduced glycerol concentrations. Sci Rep 5, 9692

Capicciotti CJ, Kurach JD, Turner TR, Mancini RS, Acker JP, Ben RN (2015) Small molecule ice recrystallization inhibitors enable freezing of human red blood cells with reduced glycerol concentrations. Scientific reports 5.

Cardenas F, de Castro MS, Sanchez-Montero JM, Sinisterra JV, Valmaseda M, Elson SW, Alvarez E (2001) Novel microbial lipases: catalytic activity in reactions in organic media. Enzyme Microb Tech 28, 145-154.

Carr JM, Glatter S, Jeraci JL, Lewis BA (1990) Enzymic determination of β -glucan in cereal-based food products. Cereal Chem 67, 226-229.

Carrión O, Delgado L, Mercade E (2015) New emulsifying and cryoprotective exopolysaccharide from Antarctic Pseudomonas sp. ID1. Carbohydr Polym 117, 1028-1034.

Cavicchioli R, Siddiqui KS, Andrews D, Sowers KR (2002) Low-temperature extremophiles and their applications. Curr Opin Biotechnol 13, 253-261.

Chang, Y, Barker RE, Reed BM (2000) Cold acclimation improves recovery of cryopreserved grass (Zoysia and Lolium sp.). Cryo Lett 21, 107-116.

Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, Warren A, Hughes D, Fidani L, Goate

A, Rossor M, Roques P, Hardy J (1991) Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature* 353, 844-846.

Chen M, Shao CL, Wang KL, Xu Y, She ZG, Wang CY (2014) Dihydroisocoumarin derivatives with antifouling activities from a gorgonian-derived *Eurotium* sp. fungus. *Tetrahedron* 70, 9132-9138.

Chen RP, Guo LZ, Dang HY (2011) Gene cloning, expression and characterization of a cold-adapted lipase from a psychrophilic deep-sea bacterium *Psychrobacter* sp C18. *World J Microb Biot* 27, 431-441.

Chen SH, Farina V, Vyas DM, Doyle TW, Long BH, Fairchild C (1996) Synthesis and biological evaluation of C-13 amide-linked paclitaxel (Taxol) analogs. *J Org Chem* 61(6), 2065-2070.

Chen X, Si L, Liu D, Proksch P, Zhang L, Zhou D, Lin W (2015) Neoechinulin B and its analogues as potential entry inhibitors of influenza viruses, targeting viral hemagglutinin. *Eur J Med Chem* 93, 182-195.

Chen XL, Xie BB, Lu JT, He HL, Zhang Y (2007) A novel type of subtilase from the psychrotolerant bacterium *Pseudoalteromonas* sp. SM9913: catalytic and structural properties of deseasin MCP-01. *Microbiology* 153, 2116-2125.

Chi WJ, Park DY, Temuujin U, Lee JY, Chang YK, Hong SK (2011) Identification of a cellulase producing marine *Bacillus* sp. GC-1 and GC-4 isolated from coastal sea-water of Jeju island. *Korean J Microbiol Biotechnol* 39, 97-103.

Cho JC, Giovannoni SJ (2004) Cultivation and growth characteristics of a diverse

group of oligotrophic marine Gammaproteobacteria. Appl Environ Microbiol 70, 432-440.

Cho SJ, Kang NS, Park SY, Kim BO, Rhee DK, Pyo S (2003) Induction of apoptosis and expression of apoptosis related genes in human epithelial carcinoma cells by Helicobacter pylori VacA toxin. Toxicon 42, 601-611.

Choi DW (1988) Glutamate neurotoxicity and disease of the nervous system. Neuron 1, 623-634.

Choi HS, Yim JH, Lee HK, Pyo S(2009) Immunomodulatory effects of polar lichens on the function of macrophages in vitro. Mar Biotechnol (NY) 11(1), 90-98

Choi JI, Lee HS, Kim JH, Lee KW, Chung YJ, Byun MW, Lee JW (2008) Effect of electron beam irradiation on the viscosity of carboxymethylcellulose solution. Nucl. Instrum. Methods Phys Res Sect B-Beam Interact Mater Atoms 66, 5068-5071.

Choudhury R, Roy SG, Tsai YS, Tripathy A, Graves LM, Wang Z (2014) The splicing activator DAZAP1 integrates splicing control into MEK/Erk-regulated cell proliferation and migration. Nat Commun 5, 3078.

Chun J, Lee JH, Jung Y, Kim M, Kim S, Kim BK, Lim YW (2007) EzTaxon: a web-based tool for the identification of prokaryotes based on 16S ribosomal RNA gene sequences. Int J Syst Evol Microbiol 57, 2259-2261.

Ciapetti P, Soccolini F, Taddei M (1997) Synthesis of N-Fmoc- α -amino acids carrying the four DNA nucleobases in the side chain. Tetrahedron 53(3), 1167-1176.

- Cini E, Lampariello LR, Rodriquez M, Taddei M (2009) Synthesis and application in SPPS of a stable amino acid isostere of palmitoyl cysteine. *Tetrahedron* 65(4), 844-848.
- Citron M, Oltersdorf T, Haass C, McConlogue L, Hung AY, Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Lieberburg I, Selkoe DJ (1992) Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature* 360, 672-674.
- Clarke B (2008) Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 3 Suppl 3, S131-139.
- Cole JR, Wang Q, Fish JA, Chai B, McGarrell DM, Sun Y, Brown CT, Andrea PA, Kuske CR, Tiedje JM (2014) Ribosomal Database Project: data and tools for high throughput rRNA analysis. *Nucl Acids Res* 42, D633-642.
- Cole SL, Vassar R (2008) The role of amyloid precursor protein processing by BACE1, the β -secretase, in Alzheimer disease pathophysiology. *J Biol Chem* 283, 29621-29625.
- Collins T, Roulling F, Piette F, Marx JC, Feller G, Gerday C, D' Amico S (2008) Fundamentals of cold-adapted enzymes, pp. 211-227. In Margesin, R., Schinner, F., Marx, J., and Gerday, C. (eds.), *Psychrophiles: from biodiversity to biotechnology*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, Germany.
- Coyle, JT, Puttfarcken P (1993) Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science* 262, 689-695.

Crockett JC et al (2011) Bone remodelling at a glance. J Cell Sci 124(Pt 7), 991-998.

Cullen LJ, Sargent MV (1981) Depsidone synthesis. XXII. An alternative synthesis of gangaleoidin. Australian Journal of Chemistry 34(12), 2701-2703.

Cuvelier G, Launay B (1986) Concentration regimes in xanthan gum solutions deduced from flow and viscoelastic properties. Carbohydr Polym 6, 321-333.

Darvin P, Joung YH, Yang YM (2013) JAK2-STAT5B pathway and osteoblast differentiation. JAKSTAT 2(4), e24931.

Das R, Panda AB, Pal S (2012) Synthesis and characterization of a novel polymeric hydrogel based on hydroxypropyl methyl cellulose grafted with polyacrylamide. Cellulose 19, 933-945.

Dastager SG, Dayanand A, Li WJ, Kim CJ, Lee JC, Park DJ, Tian XP, Raziuddin QS (2008) Proteolytic activity from an alkali-thermotolerant *Streptomyces gulbargensis* sp. nov. Curr Microbiol 57, 638-642.

Davis FA, Xu P (2011) Asymmetric Synthesis of anti- α -Substituted β -Amino Ketones from Sulfinimines. The Journal of organic chemistry 76(9), 3329-3337.

De Antoni GL, Perez P, Abraham A, Anon MC (1989) Trehalose, a cryoprotectant for *Lactobacillus bulgaricus*. Cryobiology 26, 149-153.

de Vernejoul MC (1996) Dynamics of bone remodelling: biochemical and

pathophysiological basis. Eur J Clin Chem Clin Biochem 34(9), 729-734.

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.

Dell'Albani P (2008) Stem cell markers in gliomas. Neurochem Res 33(12), 2407-2415.

Deller RC, Vatish M, Mitchell DA, Gibson MI (2014) Synthetic polymers enable non-vitreous cellular cryopreservation by reducing ice crystal growth during thawing. Nat Commun 5, 3244.

Deller RC, Vatish M, Mitchell DA, Gibson MI (2015) Glycerol-Free Cryopreservation of Red Blood Cells Enabled by Ice-Recrystallization-Inhibiting Polymers. ACS Biomater-Sci Eng 1, 789-794.

Demuner AJ, Barbosa LCA, Miranda ACM, Geraldo GC, da Silva CM, Giberti S, Forlani G (2013) The fungal phytotoxin alternariol 9-methyl ether and some of its synthetic analogues inhibit the photosynthetic electron transport chain. Journal of natural products 76(12), 2234-2245.

Deretic V (2006) Autophagy as an immune defense mechanism. Curr Opin Immunol 18, 375-382.

Devi SH, Vijayalakshmi K, Jyotsna KP, Shaheen SK, Jyothi K, Rani MS (2009) Comparative assessment in enzyme activities and microbial populations during normal and vermicomposting. J Environ Biol 30, 1013-1017.

- Diamant G, Amir-Zilberstein L, Yamaguchi Y, Handa H, Dikstein R (2010) DSIF restricts NF- κ B signaling by coordinating elongation with mRNA processing of negative feedback genes. *Cell Rep* 25, 722-731.
- Diaz B et al (2013) Notch increases the shedding of HB-EGF by ADAM12 to potentiate invadopodia formation in hypoxia. *J Cell Biol* 201(2), 279-292.
- Ding AH, Nathan CF, Stuehr DJ (1988) Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence for independent production. *J Immunol* 141, 2407-2412.
- Djura P, Sargent MV (1976a) Depsidone synthesis. III. Grayanic acid. *Australian Journal of Chemistry* 29(4), 899-906.
- Djura P, Sargent MV (1976b) Depsidone synthesis. VI. Colensoic acid. *Australian Journal of Chemistry* 29(5), 1069-1077.
- Djura P, Sargent MV (1977a) Depsidone synthesis. IX. Nornotatic acid and notatic acid. *Australian Journal of Chemistry* 30(6), 1293-1304.
- Djura P, Sargent MV, Clark PD. (1977b) Depsidone synthesis. X. Methoxy-and Hydroxy-colensoic acids. *Aust. J. Chem* 30(7), 1545-1551.
- Djura P, Sargent MV, Elix JA, Engkaninan U, Huneck S, Culbertson CF (1977c) Depsidone synthesis. VIII. Isolation and structural determination of Hydroxy-and Methoxy-colensoic acids. Synthesis of methyl Methoxy-O-methylcolensoate. *Australian Journal of Chemistry* 30(3), 599-607.

- Dowhan DH, Hong EP, Auboeuf D, Dennis AP, Wilson MM, Berget SM, O'Malley BW (2005) Steroid hormone receptor coactivation and alternative RNA splicing by U2AF65-related proteins CAPERalpha and CAPERbeta. *Mol Cell* 17, 429-439.
- Drabkin DL (1948) The standardization of hemoglobin measurement. *Am J Med Sci* 215, 110.
- Duce JA et al (2010) Iron-Export Ferroxidase Activity of β -Amyloid Precursor Protein Is Inhibited by Zinc in Alzheimer's Disease. *Cell* 142, 857-867.
- Dumet D, Block W, Worland MR, Reed BM, Benson EE (2000) Profiling cryopreservation protocols for *Ribes ciliatum* using differential scanning calorimetry. *Cryo Lett* 21, 367-378.
- Duplomb L et al (2007) Concise review: embryonic stem cells: a new tool to study osteoblast and osteoclast differentiation. *Stem Cells* 25(3), 544-552.
- Elsebai MF, Rempel V, Schnakenburg G, Kehraus S, Muller CE, Konig GM (2011) Identification of a Potent and Selective Cannabinoid CB1 Receptor Antagonist from *Auxarthron reticulatum*. *ACS Med Chem Lett* 2, 866-869.
- Esslinger CS, Cybulski KA, Rhoderick JF (2005) N γ -Aryl glutamine analogues as probes of the ASCT2 neutral amino acid transporter binding site. *Bioorg Med Chem* 13(4), 1111-1118.
- Feller G, Gerday C (1997) Psychrophilic enzymes: molecular basis of cold adaptation. *Cell Mol Life Sci* 53, 830-841.

Feller G, Gerday C (2003) Psychrophilic enzymes: Hot topics in cold adaptation. *Nature Reviews Microbiology* 1, 200-208.

Felsenstein J (1981) Evolutionary trees from DNA sequences: a maximum likelihood approach. *J Mol Evol* 17, 368-376.

Fergus C (1969) The Production of Amylase by Some Thermophilic Fungi. *Mycologia* 61(6), p.1171.

Ferron M et al (2010) Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell* 142(2), 296-308.

Finnegan PM, Brumbley SM, O'Shea MG, Nevalainen H, Bergquist PL (2005) Diverse dextranase genes from *Paenibacillus* species. *Archives of microbiology* 183, 140-147.

Fitch WM (1971) Toward defining the course of evolution: minimum change for a specific tree topology. *Syst Biol* 20, 406-416.

Friesen WJ, Dreyfuss G (2000) Specific sequences of the Sm and Sm-like (Lsm) proteins mediate their interaction with the spinal muscular atrophy disease gene product (SMN). *J Biol Chem* 275, 26370-26375.

Fu XW, Pu WC, Zhang GL, Wang C (2015) Synthesis of salicylaldehydes from phenols via copper-mediated duff reaction. *Research on Chemical Intermediates* 41(11), 8147-8158.

Fujimoto H, Fujimaki T, Okuyama E, Yamazaki M (1999) Immunomodulatory

constituents from an ascomycete, *Microascus tardifaciens*. Chem Pharm Bull 47, 1426-1432.

Fuller BJ (2004) Cryoprotectants: the essential antifreezes to protect life in the frozen state. Cryo Letters 25, 375-388.

Gardner RM, Doerner KC, White BA (1987) Purification and characterization of an exo-beta-1,4-glucanase from *Ruminococcus flavefaciens* FD-1. J Bacteriol 169, 4581-4588.

Gasner LL, Wang DI (1970) Microbial cell recovery enhancement through flocculation. Biotechnol Bioeng 12, 873-887.

Gautschi JT, Amagata T, Amagata A, Valeriote FA, Mooberry SL, Crews P (2004) Expanding the strategies in natural product studies of marine-derived fungi: a chemical investigation of *Penicillium* obtained from deep water sediment. J Nat Prod 67, 362-367.

Georlette D, Blaise V, Collins T, D'Amico S, Gratia E, Hoyoux A, Marx JC, Sonan G, Feller G, Gerday C (2004) Some like it cold: biocatalysis at low temperatures. FEMS Microbiol Rev 28, 25-42.

Gerday C, Aittaleb M, Bentahir M, Chessa JP, Claverie P, Collins T, D'Amico S, Dumont J, Garsoux G, Georlette D, Hoyoux A, Lonhienne T, Meuwis MA, Feller G (2000) Cold-adapted enzymes: from fundamentals to biotechnology. Trends in biotechnology 18, 103-107.

Giancola R, Bonfini T, Iacone A (2012) Cell therapy: cGMP facilities and manufacturing. MLTJ Muscles, Ligaments and Tendons Journal 2,

243-247.

Gilkes NR, Langsford ML, Kilburn DG, Miller RC, Warren RA (1984) Mode of action and substrate specificities of cellulases from cloned bacterial genes. *J Biol Chem* 259, 10455-10459.

Giraldo C, Cherel Y, Vallet C, Mayzaud P, Tavernier E, Moteki M, Hosie Graham, 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.

Giri R, Chen X, Yu JQ (2005) Palladium-Catalyzed Asymmetric Iodination of Unactivated C-H Bonds under Mild Conditions. *Angewandte Chemie* 117(14), 2150-2153.

Giri R, Lam JK, Yu JQ (2010) Synthetic applications of Pd(II)-catalyzed C-H carboxylation and mechanistic insights: expedient routes to anthranilic acids, oxazolinones, and quinazolinones. *J Am Chem Soc* 132, 686-693.

Giri R, Mangel N, Li JJ, Wang DH, Breazzano SP, Saunders LB, Yu JQ (2007) Palladium-catalyzed methylation and arylation of sp² and sp³ CH bonds in simple carboxylic acids. *Journal of the American Chemical Society* 129(12), 3510-3511.

Gissurarson SR, Sigurdsson SB, Wagner H, Ingolfssdottir K (1997) Effect of lobaric acid on cysteinyl-leukotriene formation and contractile activity of Guinea Pig *Taenia coli*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 280(2), 770-773.

Glöckner FO, Fuchs BM, Amann R (1999) Bacterioplankton compositions of Lakes and oceans: A first comparison based on fluorescence in situ hybridization. *Appl Environ Microbiol* 65, 3721–3726.

Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349, 704–706.

Godfrey T, West SI (1996) Introduction to industrial enzymology, pp. 1–8 In Godfrey, T. and West, S. (2nd eds.), *Industrial Enzymology*. London: Macmillan Press.

Gomes J, Steiner W. The biocatalytic potential of extremophiles and extremozymes. *Food technology and Biotechnology* 42, 223–235.

Gonen F, Aksu Z (2008) Use of response surface methodology (RSM) in the evaluation of growth and copper (II) bioaccumulation properties of *Candida utilis* in molasses medium. *J Hazard Mater* 154, 731–738.

Graham JA, Panozzo JF, Lim PC, Brouwer JB (2002) Effects of gamma irradiation on physical and chemical properties of chickpeas (*Cicer arietinum*). *J Sci Food Agric* 82, 1599–1605.

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.

Greenamyre JT, Penney JB, Young AB, D'Amato CJ, Hicks SP (1985) Alterations in L-glutamate binding in Alzheimer's and Huntington's disease. *Science* 4693, 1496-1499.

Grove JF (1972) New metabolic products of *Aspergillus flavus*. Part I. Asperentin, its methyl ethers, and 5'-hydroxyasperentin. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 2400-2406.

Grove JF (1973) New metabolic products of *Aspergillus flavus*. IV. 4'-Hydroxyasperentin and 5'-hydroxyasperentin 8-methyl ether. *J Chem Soc Perkin 1* 22, 2704-2706.

Guochun H, Hideyuki M, Tetsuya T, Shinji K, Teruhiko YJ (2004) A New Antifungal Metabolite from *Penicillium expansum*. *J Nat Prod* 67, 1084-1087.

Gupta R, Beg QK, Lorenz P (2002) Bacterial alkaline proteases: molecular approaches and industrial applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 59, 15-32.

Gupta R, Gigras P, Mohapatra H, Goswami VK, Chauhan B (2003) Microbial α -amylases: a biotechnological perspective. *Process Biochem* 38, 1599-1616.

Gwak Y, Park JI, Ki, M, Kim HS, Kwon MJ, Oh SJ, Kim YP, Jin ES (2015) Creating Anti-icing Surfaces via the Direct Immobilization of Antifreeze Proteins on Aluminum. *Sci Rep* 5.

Haddar A, Agrebi R, Bougatef A, Hmidet N, Sellami-Kamoun A, Nasri M (2009)

Two detergent stable alkaline serine-proteases from *Bacillus mojavensis* A21: purification, characterization and potential application as a laundry detergent additive. *Bioresour Technol* 100, 3366-3373.

Hamasaki T, Fukunaga M, Kimura Y, Hatsuda Y (1980) Isolation and structures of two new metabolites from *Aspergillus ruber*. *Agric Biol Chem* 44, 1685-1687.

Hardy J, Selkoe D (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease : progress and problems on the road to therapeutics, *Science* 297, 253-356.

Harkal S, Kumar K, Michalik D, Zapf A, Jackstell R, Rataboul F, Beller M (2005) An efficient catalyst system for diaryl ether synthesis from aryl chlorides. *Tetrahedron letters* 46(18), 3237-3240.

Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M (2011) Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature* 475, 324-332.

Hasegawa M, Isogai A, Onabe F (1993) Preparation of low-molecular-weight chitosan using phosphoric acid. *Carbohydr Polym* 20, 279-283.

Heaton A, Miripol J, Aster R, Hartman P, Dehart D, Rza L, Grapka B, Davisson W, Buchholz DH (1984) Use of Adsol[®] preservation solution for prolonged storage of low viscosity AS-1 red blood cells. *Br J Haematol* 57(3), 467-478.

Hendrickson JB, Ramsay MV, Kelly TR (1972) New synthesis of depsidones. Diploicin and gangaleoidin. *Journal of the American Chemical Society* 94(19), 6834-6843.

Herdeis C, Kelm B (2003) A stereoselective synthesis of 3-substituted (S)-pyroglutamic and glutamic acids via OBO ester derivatives. *Tetrahedron* 59(2), 217-229.

Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW (1999) Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle. *J Appl Physiol* 87, 1990-1995.

Holovati JL, Gyongyossy-Issa MI, Acker JP (2009) Effects of trehalose-loaded liposomes on red blood cell response to freezing and post-thaw membrane quality. *Cryobiology* 58, 75-83.

Horn EP, Sputtek A, Standl T, Rudolf B, Kuhn P, am Esch JS (1997) Transfusion of autologous, hydroxyethyl starch-cryopreserved red blood cells. *Anesth. Analg* 85, 739-745.

Horner R, Ackley SF, Dieckmann GS, Gulliksen B, Hoshiai T, Legendre L, Melnikov LA, Reeburgh WS, Spindler M, Sullivan CW (1992) Ecology of sea ice biota. *Polar Biol* 12, 417-427.

Hotamisligil GS (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444, 860-867.

Hottiger T, De Virgilio C, Hall MN, Boller T, Wiemken A (1994) The role of trehalose synthesis for the acquisition of thermotolerance in yeast. II. Physiological concentrations of trehalose increase the thermal stability of proteins in vitro. *European journal of biochemistry* 219, 187-193.

Hradil P, Grepl M, Hlavac J, Lycka A (2007) The study of cyclization of N-acylphenacyl anthranates with ammonium salts under various conditions. *Heterocycles* 71, 269-280.

Huang ME et al (1998) Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 72(2), 567-572.

Hubalek Z (2003) Protectants used in the cryopreservation of microorganisms. *Cryobiology* 46, 205-229.

Huh JE, Yim JH, Lee HK, Moon EY, Rhee DK, Pyo S(2007) Prodigiosin isolated from *Hahella chejuensis* suppresses lipopolysaccharide-induced NO production by inhibiting p38 MAPK, JNK and NF-kappaB activation in murine peritoneal macrophages. *Int Immunopharmacol* 7(13), 1825-1833.

Hussain I, Powell D, Howlett D, Tew D, Meek T, Chapman C, Gloger I, Murphy K, Southan C, Ryan D, Smith T, Simmons D, Walsh F, Dingwall C, Christie G (1999) Identification of a novel aspartic protease (Asp 2) as beta-secretase, *Mol Cell Neurosci* 14, 419-427.

Huston AL (2008) Biotechnological aspects of cold-adapted enzymes, In *Psychrophiles: from Biodiversity to Biotechnology*, Springer. Berlin. Heidelberg, pp. 347-363.

Huston AL, Methe B, Deming JW (2004) Purification, characterization, and sequencing of an extracellular cold-active aminopeptidase produced by marine psychrophile *Colwellia psychrerythraea* strain 34H. *Appl Environ Microbiol* 70, 3321-3328.

Intitoris L, Siroki O, Desi I (1995) Immunotoxicity study of repeated small doses of dimethoate and methylparathion administered to rats over three generations. *Human Exp Toxicol* 14, 879-883.

Iorizzi M, Bryan P, McClintock J, Minale L, Palagiano E, Maurelli S, Riccio R, Zollo F (1995) Chemical and biological investigation of the polar constituents of the starfish *Luidia clathrata*, collected in the gulf of Mexico. *J Nat Prod* 58, 653-671.

Jackman J, Noestheden M, Moffat D, Pezacki JP, Findlay S, Ben RN (2007) Assessing antifreeze activity of AFGP 8 using domain recognition software. *Biochem Biophys Res Commun* 354, 340-344.

Jacyno JM, Harwood JS, Cutler HG, Lee MK (1993) Isocladosporin, a biologically active isomer of cladosporin from *Cladosporium cladosporioides*. *J Nat Prod* 56, 1397-1401.

Jaeger KE, Dijkstra BW, Reetz MT (1999) Bacterial biocatalysts: Molecular biology, three-dimensional structures, and biotechnological applications of lipases. *Annu Rev Microbiol* 53, 315-351.

Jaeger KE, Ransac S, Dijkstra BW, Colson C, Vanheuver M, Misset O (1994) Bacterial Lipases. *Fems Microbiol Rev* 15, 29-63.

Jager G, Wulforth H, Zeithammel EU, Elinidou E, Spiess AC, Buchs J (2011) Screening of cellulases for biofuel production: online monitoring of the enzymatic hydrolysis of insoluble cellulose using high-throughput scattered light detection. *Biotechnol J* 6, 74-85.

Jana N, Nanda S (2012) Asymmetric total syntheses of cochliomycin A and zeanol. *European Journal of Organic Chemistry* 2012(23), 4313-4320.

- Jayatilake GS, Thornton MP, Leonard AC, Grimwade JE, Baker BJ (1996) Metabolites from an Antarctic sponge-associated bacterium, *Pseudomonas aeruginosa*. *J Nat Prod* 59, 293-296.
- Jeon JH, Kim JT, Kim YJ, Kim HK, Lee HS, Kang SG, Kim SJ, Lee JH (2009) Cloning and characterization of a new cold-active lipase from a deep-sea sediment metagenome. *Applied Microbial Biotechnology* 81, 865-874.
- Jiang P, Nishimura T, Sakamaki Y, Itakura E, Hatta T, Natsume T, Mizushima N (2014) The HOPS complex mediates autophagosome-lysosome fusion through interaction with syntaxin 17. *Mol Biol Cell* 25(8), 1327-1337.
- Joseph B, Ramteke PW, Thomas G (2008) Cold active microbial lipases: Some hot issues and recent developments. *Biotechnol Adv* 26, 457-470.
- Jung JW, Jang J, Seo SY, Jung JK, Suh YG (2010) Total synthesis of rogersinol: a survey of the Cu (II)-mediated coupling of ortho-substituted phenols. *Tetrahedron* 66(34), 6826-6831.
- Jung SO, Lee YM, Park TJ, Park HG, Hagiwara A, Leung KMY, Dahms HU, Lee W, Lee JS (2006) The complete mitochondrial genome of the intertidal copepod *Tigriopus* sp. (Copepoda, Harpacticidae) from Korea and phylogenetic considerations. *J Exp Mar Biol Ecol* 333, 251-262.
- Kalidhar SB (1989) Structural elucidation in anthraquinones using ^1H NMR glycosylation and alkylation shifts. *Phytochemistry* 28, 3459-3463.
- Kandra L (2003) α -Amylases of medical and industrial importance. *J Mol Struct (Theochem)* 666-667, 487-498.

Kang SH, Joo HM, Park SI, Jung WS, Hong SS, Seo KW, Jeon MS, Choi HG, Kim HJ (2007) Cryobiological perspectives on the cold adaptation of polar organisms. *Ocean and Polar Research* 29, 263-271.

Kang Y, Mei Y, Du Y, Jin Z (2003) Total synthesis of the highly potent anti-HIV natural product daurichromenic acid along with its two chromane derivatives, rhododaurichromanic acids A and B. *Organic letters* 5(23), 4481-4484.

Kanias T, Acker JP (2009) Trehalose loading into red blood cells is accompanied with hemoglobin oxidation and membrane lipid peroxidation. *Cryobiology* 58, 232-239.

Kanu OO et al (2009) Glioblastoma multiforme: a review of therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets* 13(6), 701-718.

Kasana RC (2010) Proteases from psychrotrophs: An overview. *Crit Rev Microbiol* 36, 134-145.

Kasana RC, Gulati A (2011) Cellulases from psychrophilic microorganisms: a review. *J Basic Microbiol* 51, 572-579.

Kawasaki K, Kuge O, Chang SC, Heacock PN, Rho M, Suzuki K, Nishijima M, Dowhan W (1999) Isolation of a chinese hamster ovary (CHO) cDNA encoding phosphatidylglycerophosphate (PGP) synthase, expression of which corrects the mitochondrial abnormalities of a PGP synthase-defective mutant of CHO-K1 cells. *J Biol Chem* 274, 1828-1834.

- Kelley LA, Sternberg MJ (2009) Protein structure prediction on the Web: a case study using the Phyre server. *Nat Protoc* 4, 363-371.
- Khumkomkhet P, Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K, Hahnvajjanawong C, Soyong K (2009) Antimalarial and cytotoxic depsidones from the fungus *Chaetomium brasiliense*. *Journal of natural products* 72(8), 1487-1491.
- Ki JS, Park HG, Lee JS (2009) The complete mitochondrial genome of the cyclopoid copepod *Paracyclops nana*: a highly divergent genome with novel gene order and atypical gene numbers. *Gene* 435, 13-22.
- Kicha AA, Ivanchina NV, Kalinovskiy AI, Dmitrenok PS, Stonik VA (2005) Structures of new polar steroids from the Far-Eastern starfish *Ctenodiscus crispatus*. *Russ Chem Bull* 54, 1266-1271.
- Kicha AA, Kalinovskiy AI, Ivanchina NV, El'kin YN, Stonik VA (1994) Polyhydroxysteroids from the Far-Eastern starfish *Ctenodiscus crispatus*. *Russ Chem Bull* 43, 1726-1730.
- Kim D, Park HJ, Lee YM, Hong SG, Lee HK, Yim JH (2010) Screening for cold-active protease-producing bacteria from the culture collection of polar microorganisms and characterization of proteolytic activities. *Kor J Microbiol* 46, 73-79.
- Kim DM, Kim H, Yeon JH, Lee JH, Park HO (2016) Identification of a Mitochondrial DNA Polymerase Affecting Cardiotoxicity of Sunitinib Using a Genome-Wide Screening on *S. pombe* Deletion Library. *Toxicol Sci* 149(1), 4-14.

- Kim EH, Cho KH, Lee YM, Yim JH, Lee HK, Cho JC, Hong SG (2010) Diversity of Cold-Active Protease-Producing Bacteria from Arctic Terrestrial and Marine Environments Revealed by Enrichment Culture. *Journal of Microbiology* 48, 426-432.
- Kim GA, Sun Y, Gong JG, Bae H, Kim JH, Kwon ST (2008) Properties of cold-active uracil-DNA glycosylase from *Photobacterium aplysiae* GMD509, and its PCR application for carryover contamination control. *Enzyme and Microbial Technology* 44, 263-268.
- Kim H, Ralph J, Lu F, Ralph SA, Boudet AM, MacKay JJ, Sederoff RR, Ito T, Kawai S, Ohashi H, Higuchi T (2003) NMR analysis of lignins in CAD-deficient plants. Part 1. Incorporation of hydroxycinnamaldehydes and hydroxybenzaldehydes into lignins. *Org Biomol Chem* 1, 268-281.
- Kim HD, Im YK, Choi JI, Han SJ (2016) Optimization of physical factor for amylase production by *Arthrobacter* sp. by response surface methodology. *Korean Chem Eng Res* 54, 140-144.
- Kim JH, Ahn I, Hong SG, Andreev M, Lim K, Oh MJ, Hur J (2006) Lichen flora around the Korean Antarctic Scientific Station, King George Island, Antarctic. *JOURNAL OF MICROBIOLOGY* 44(5), 480.
- Kim JH, Ahn IY, Lee KS, Chung H, Choi HG (2007) Vegetation of Barton Peninsula in the neighbourhood of King Sejong Station (King George Island, maritime Antarctic). *Polar Biology* 30(7), 903-916.
- Kim JS, Kluskens LD, de Vos WM, Huber R, van der Oost J (2004) Crystal structure of fervidolysin from *Fervidobacterium pennivorans*, a keratinolytic

enzyme related to subtilisin. J Mol Biol 335, 787-797.

Kim KS, Cui X, Lee DS, Sohn JH, Yim JH, Kim YC, Oh H (2013) Anti-inflammatory effect of neoechinulin A from the marine fungus *Eurotium* sp. SF-5989 through the suppression of NF- κ B and p38 MAPK Pathways in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages. Molecules 18, 13245-13259.

Kim KW, Sugawara F, Yoshida S, Murofushi N, Takahashi N, Curtis RW (1993) Structure of Malformin A, a Phytotoxic Metabolite Produced by *Aspergillus niger*. Biosci Biotechnol Biochem 57, 240-243.

Kim M, Wiemer DF (2004) EDC-mediated condensations of 1-chloro-5-hydrazino-9, 10-anthracenedione, 1-hydrazino-9, 10-anthracenedione, and the corresponding anthrapyrazoles. Tetrahedron letters 45(25), 4977-4980.

Kim RO, Rhee JS, Won EJ, Lee KW, Kang CM, Lee YM, 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.

Kim S, Wi AR, Park HJ, Kim D, Kim HW, Yim JH, Han SJ (2015) Enhancing Extracellular Lipolytic Enzyme Production In An Arctic Bacterium, *Psychrobacter* sp ArcL13, By Using Statistical Optimization And Fed-Batch Fermentation. Prep Biochem Biotech 45, 348-364.

Kim SJ, Yim JH (2007) Cryoprotective properties of exopolysaccharide (P-21653) produced by the Antarctic bacterium, *Pseudoalteromonas arctica* KOPRI 21653. J Microbiol 45, 510-514.

Kimura M (1980) A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. *J Mol Evol* 16, 111-120.

Kirk O, Borchert TV, Fuglsang CC (2002) Industrial enzyme applications. *Curr Opin Biotechnol* 13, 345-351.

Kita M, Watanabe M, Takada N, Suenaga K, Yamada K, Uemura D (2002) Hedathiosulfonic acids A and B, novel thiosulfonic acids from the deep-sea urchin *Echinocardium cordatum*. *Tetrahedron* 58, 6405-6412.

Klimetzek V, Remold HG (1980) The murine bone marrow macrophage, a sensitive indicator cell for murine migration inhibitory factor and a new method for their harvest. *Cell Immunol* 53, 237-266.

Knorpp CT, Merchant WR, Gikas PW, Spencer HH, Thompson NW (1967) Hydroxyethyl starch: extracellular cryoprotective agent for erythrocytes. *Science* 157, 1312-1313.

Koseki Y, Yamada H, Usuki T (2011) Efficient synthesis of benzyl 2-(S)-[(tert-butoxycarbonyl) amino]- ω -iodoalkanoates. *Tetrahedron: Asymmetry* 22(5), 580-586.

Kostova I, Ivanova A, Mikhova B, Klaiber I (1999) Alkaloids and coumarins from *Ruta graveolens*. *Monatsh Chem* 130, 703-707.

Koubbi P, O'Brien C, Loots C, Giraldo C, Smith M, Tavernier E, Vacchi M, Vallet C, Chevallier J, Moteki M (2011) Spatial distribution and inter-annual

variations in the size frequency distribution and abundances of *Pleuragramma antarcticum* larvae in the Dumont d'Urville Sea from 2004-2010. *Polar Science* 5, 225-238.

Krembs CE, Eicken H, Junge K, Deming JW (2002) High concentrations of exopolymeric substances in Arctic winter sea ice: implications for the polar ocean carbon cycle and cryoprotection of diatoms. *Deep-Sea Res Part I-Oceanogr Res Pap* 49, 2163-2181.

Kulakova L, Galkin A, Kurihara T, Yoshimura T, Esaki N (1999) Cold-active serine alkaline protease from the psychrotrophic bacterium *Shewanella* strain ac10: gene cloning and enzyme purification and characterization. *Appl Environ Microbiol* 65, 611-617.

Kulakova L, Galkin A, Nakayama T, Nishino T, Esaki N (2004) Cold-active esterase from *Psychrobacter* sp. Ant300: gene cloning, characterization, and the effects of Gly → Pro substitution near the active site on its catalytic activity and stability. *Bba-Proteins Proteom* 1696, 59-65.

Kuramochi K, Aoki T, Nakazaki A, Kamisuki S, Takeno M, Ohnishi K, Kimoto K, Watanabe N, Kamakura T, Arai T, Sugawara F, Kobayashi S (2008) Synthesis of neoechinulin A and derivatives. *Synthesis* 23, 3810-3818.

Kuramoto M, Yamada K, Shikano M, Yazawa K, Arimoto H, Okamura T, Uemura D (1997) Tanzawaic acids A, B, C and D: inhibitors of superoxide anion production from *Penicillium citrinum*. *Chem Lett* 26, 885-886.

Kurane R, Nohata Y (1991) Microbial flocculation of waste liquids and oil emulsion by a bioflocculant from *Alcaligenes latus*. *Agric Biol Chem* 55, 1127-1129.

Kurane R, Takeda K, Suzuki T (1986) Screening for and characteristics of microbial flocculants. *Agric Biol Chem* 50, 2301-2307.

Lacour A, Espinosa A, Louwersheimer E, Heilmann S, Hernández I, Wolfsgruber S, Fernández V, Wagner H, Rosende-Roca M, Mauleón A, Moreno-Grau S, Vargas L, Pijnenburg YA, Koene T, Rodríguez-Gómez O, Ortega G, Ruiz S, Holstege H, Sotolongo-Grau O, Kornhuber J, Peters O, Frölich L, Hüll M, Rütger E, Wiltfang J, Scherer M, Riedel-Heller S, Alegret M, Nöthen MM, Scheltens P, Wagner M, Tárraga L, Jessen F, Boada M, Maier W, van der Flier WM, Becker T, Ramirez A, Ruiz A (2016) Genome-wide significant risk factors for Alzheimer's disease: role in progression to dementia due to Alzheimer's disease among subjects with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry*

Lamb BT, Sisodia SS, Lawler AM, Slunt HH, Kitt CA, Kearns WG, Pearson PL, Price DL, Gearhart JD (1993) Introduction and expression of the 400 kilobase amyloid precursor protein gene in transgenic mice. *Nat Genet* 5, 22-30.

Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P (2001) Voluven[®], a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 92, 855-862.

LAURA W, 2014-last update, Research and Markets: Global Cell Culture Market Forecasts and Opportunities 2018 [September 13, 2015].

Lee CS, Robinson J, Chong MF (2014) A review on application of flocculants in

wastewater treatment. *Process Saf Environ Protect* 92, 489–508.

Lee HK, Ahn MJ, Kwak SH, Song WH, Jeon BC (2003) Purification and Characterization of Cold Active Lipase from Psychrotrophic *Aeromonas* sp. LPB 4. *Journal of microbiology* 41, 22–27.

Lee JC, Timasheff SN (1981) The stabilization of proteins by sucrose. *The Journal of biological chemistry* 256, 7193–7201.

Lee JH, Yeon JH, Kim H, Roh W, Chae J, Park HO, Kim DM (2012) The natural anticancer agent plumbagin induces potent cytotoxicity in MCF-7 human breast cancer cells by inhibiting a PI-5 kinase for ROS generation. *PLoS One* 7(9), e45023

Lee KE, Morad N, Teng TT, Poh BT (2012) Development, characterization and the application of hybrid materials in coagulation/flocculation of wastewater: A review. *Chem Eng J* 203, 370–386.

Lee SY, Clark RC, Boger DL (2007) Total synthesis, stereochemical reassignment, and absolute configuration of chlorofusin. *Journal of the American Chemical Society* 129(32), 9860–9861.

Lee T, Robichaud AJ, Boyle KE, Lu Y, Robertson DW, Miller KJ, Largent BL (2003) Novel, highly potent, selective 5-HT_{2A/D} 2 receptor antagonists as potential atypical antipsychotics. *Bioorg Med Chem Lett* 13(4), 767–770.

Li DL, Li XM, Li TG, Dang HY, Proksch P, Wang BG (2008a). Benzaldehyde derivatives from *Eurotium rubrum*, an endophytic fungus derived from the mangrove plant *Hibiscus tiliaceus*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 56, 1282–1285.

- Li DL, Li XM, Li TG, Dang HY, Wang BG (2008b) Dioxopiperazine alkaloids produced by the marine mangrove derived endophytic fungus *Eurotium rubrum*. *Helv Chim Acta* 91, 1888-1893.
- Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P (1993) An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit endothelium. *Arterioscler Thromb* 13, 197-204.
- Li N et al (2015) RUNX2 and Osteosarcoma. *Anticancer Agents Med Chem* 15(7), 881-887.
- Liao CH, Sang S, Liang YC, Ho CT, Lin JK (2004) Suppression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in downregulating nuclear factor- κ B pathway by Garcinol. *Mol Carcinog* 41, 140-149.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A (2002) Inflammation and Atherosclerosis. *American Heart Association*. 105, 1135-1143.
- Lim H, Cheong HK, Rho JR, Hyun JK, Kim YJ (2014) Expression, purification and characterization of human vacuolar-type H(+)-ATPase subunit d1 and d2 in *Escherichia coli*. *Protein Expr Purif* 98, 25-31.
- Lin X, et al. (2000) Human aspartic protease memapsin 2 cleaves the β -secretase site of β -amyloid precursor protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 97, 1456-1460.
- Lin Y, Zhang L, Chen L, Jin Y, Zeng F, Jin J, Wan B, Cheung, PC (2004) Molecular mass and antitumor activities of sulfated derivatives of α -glucan

from *Poria cocos* mycelia. *Int J Biol Macromol* 34, 231-236.

Lipton SA (2007) Pathologically activated therapeutics for neuroprotection. *Nat Rev Neurosci* 8, 803-808.

Liu L, Liu Y, Li J, Du G, Chen J (2011) Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives. *Microb Cell Fact* 10, 1.

Liu SB, Chen X. L, He HL, Zhang XY, Xie BB, Yu Y, Chen B, Zhou BC, Zhang YZ (2013) Structure and ecological roles of a novel exopolysaccharide from the Arctic sea ice bacterium *Pseudoalteromonas* sp. strain SM20310. *Appl Environ Microbiol* 79, 224-230.

Livak KJ, Schmittgen TD (2001) Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ Ct method. *Method* 25, 402-408.

Luzzio FA, Dubeau DY, Lepper ER, Figg WD (2005) Synthesis of racemic cis-5-hydroxy-3-phthalimidoglutarimide. A metabolite of thalidomide isolated from human plasma. *J Org Chem* 70(24), 10117-10120.

Ma L, Xu YL, Ding WJ, Shao HF, Teng YC (2015) Prognostic value of Musashi-1 in endometrioid adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 8, 4564-4572.

Mäeorg U, Ragnarsson U (1998) Synthesis, application and scope of a new protected hydrazine reagent. *Tetrahedron letters* 39(7), 681-684.

Maiti D, Buchwald SL (2010) Cu-Catalyzed arylation of phenols: Synthesis of

sterically hindered and heteroaryl diaryl ethers. The Journal of organic chemistry 75(5), 1791-1794.

Malmstrom J, Christophersen C, Frisvad JC (2000) Secondary metabolites characteristic of *Penicillium citrinum*, *Penicillium steckii* and related species. Phytochemistry 54, 301-309.

Mancuso Nichols CA, Garon S, Bowman JP, Raguénès G, Guezennec J (2004) Production of exopolysaccharides by Antarctic marine bacterial isolates. J Appl Microbiol 96, 1057-1066.

Mand HM, Vogel SN (1991) Measurement of mouse and human TNF: In current protocols in Immunology eds. pp6.10.1-6.10.5 Greene Publishing and Willey-Interscience New York.

Marchelli R, Dossena A, Pochini A, Dradi E (1977) The structures of five new dihydropeptides related to neoechinulin, isolated from *Aspergillus amstelodami*. J Chem Soc Perkin Trans 1 7, 713-717.

Margesin R, Schinner F (1994) Properties of cold adapted microorganism and their potential role in biotechnology. J Biotechnol 33, 1-14.

Masuma R, Tabata N, Tomoda H, Haneda K, Iwai Y, Omura SJ (1994) Arohynapenes A and B, new anticoccidial agents produced by *Penicillium* sp. Taxonomy, fermentation, and structure elucidation. J Antibiot 47, 46-53.

Matsui T, Ingelsson M, Fukumoto H, Ramasamy K, Kowa H, Frosch MP, Irizarry MC, Hyman BT (2007) Expression of APP pathway mRNAs and proteins in Alzheimer's disease. Brain Res 1161, 116-123.

- Maurer KH (2004) Detergent proteases. *Curr Opin Biotechnol* 15, 330-334.
- Mazur P (1984) Freezing of living cells: mechanisms and implications. *Am J Physiol.-Cell Physiol* 247, C125-C142.
- McCoy M (2000) Novozymes emerges. *Chem Eng News* 19, 23-25.
- Mei TS, Giri R, Maugel N, Yu JQ (2008) PdII-Catalyzed Monoselective ortho Halogenation of C-H Bonds Assisted by Counter Cations: A Complementary Method to Directed ortho Lithiation. *Angewandte Chemie International Edition* 47(28), 5215-5219.
- Meisen S, Wingender J, Telgheder U (2008) Analysis of microbial extracellular polysaccharides in biofilms by HPLC. Part I: development of the analytical method using two complementary stationary phases. *Anal Bioanal Chem* 391, 993-1002.
- Miao T, Wang L (2007) Immobilization of copper in organic-inorganic hybrid materials: a highly efficient and reusable catalyst for the Ullmann diaryl etherification. *Tetrahedron Letters* 48(1), 95-99.
- Miki BL, Poon NH, James AP, Seligy VL (1982) Possible mechanism for flocculation interactions governed by gene FLO1 in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Bacteriol* 150, 878-889.
- Mikirova N, Riordan HD, Kirby RK, Klykov A, Jackson JA (2005) Monitoring of ATP levels in red blood cells and t cells of healthy and ill subjects and the effects of age on mitochondrial potential. *J Orthomol Med* 20, 50-58.

Miller, G (1959). Use of Dinitrosalicylic Acid Reagent for Determination of Reducing Sugar. *Analytical Chemistry* 31(3), 426-428.

Miyake Y, Ito C, Itoigawa M, Osawa T (2009) Antioxidants produced by Eurotium herbariorum of filamentous fungi used for the manufacture of Karebushi, dried bonito (Katsuobushi). *Biosci Biotechnol Biochem* 73, 1323-1327.

Mora A, Komander D, van Aalten DM, Alessi DR (2004). PDK1, the master regulator of AGC kinase signal transduction. *Semin. Cell Dev. Biol* 15, 161-170.

Mueller SC, Yeh Y, Chen WT (1992) Tyrosine phosphorylation of membrane proteins mediates cellular invasion by transformed cells. *J Cell Biol* 119(5), 1309-1325.

Murrell J, Farlow M, Ghetti B, Benson MD (1991) A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science* 254, 97-99.

Mutsaers AJ, Walkley CR (2014) Cells of origin in osteosarcoma: mesenchymal stem cells or osteoblast committed cells? *Bone* 62, 56-63.

Nagasawa H, Isogai A, Suzuki A, Tamura S. (1976) Structures of isoechinulins A, B and C, new indole metabolites from aspergillus ruber. *Tetrahedron Lett* 17, 1601-1604.

Nakamura J, Miyashiro S, Hirose Y (1976) Screening, isolation, and some properties of microbial cell flocculants. *Agric Bio Chem* 40, 377-383.

- Nakano H, Schrader KK, Mamonov LK, Kustova TS, Mursaliyeva VK, Cantrell CL (2012) Isolation and identification of *Flavobacterium columnare* and *Streptococcus iniae* antibacterial compounds from the terrestrial plant *Atraphaxis laetevirens*. *J Agric Food Chem* 60, 10415–10419.
- Nam M, Lee SJ, Han S, Kim D, Lee M, Kang EJ, Park HO, Lee AR, Lee S, Kim CH, Kim DU, Hoe KL (2014) Systematic targeted gene deletion using the gene-synthesis method in fission yeast. *J Microbiol Methods* 106, 72–78.
- Nichols CM, Guezennec J, Bowman JP (2005) Bacterial exopolysaccharides from extreme marine environments with special consideration of the southern ocean, sea ice, and deep-sea hydrothermal vents: a review. *Mar Biotechnol* 7, 253–271.
- Nichols CM, Lardière SG, Bowman JP, Nichols PD, Gibson JA, Guézennec J (2005) Chemical characterization of exopolysaccharides from Antarctic marine bacteria. *Microb Ecol* 49, 578–589.
- Nichols D, Bowman J, Sanderson K, Nichols CM, Lewis T, McMeekin T, Nichols PD (1999) Developments with Antarctic microorganisms: culture collections, bioactivity screening, taxonomy, PUFA production and cold-adapted enzymes. *Curr Opin Biotechnol* 10, 240–246.
- Nicolaus B, Kambourova M, Oner ET (2010) Exopolysaccharides from extremophiles: from fundamentals to biotechnology. *Environ Technol* 31, 1145–1158.
- Nolan JP, Mythen MG (2013) Hydroxyethyl starch: here today, gone tomorrow. *Br J Anaesth* 111, 321–324.

- Novototskaya-Vlasova K, Petrovskaya L, Kryukova E, Rivkina E, Dolgikh D, Kirpichnikov M (2013a) Expression and chaperone-assisted refolding of a new cold-active lipase from *Psychrobacter cryohalolentis* K5(T). *Protein expression and purification* 91, 96-103.
- Novototskaya-Vlasova K, Petrovskaya L, Yakimov S, Gilichinsky D (2012) Cloning, purification, and characterization of a cold-adapted esterase produced by *Psychrobacter cryohalolentis* K5T from Siberian cryopeg. *Fems Microbiol Ecol* 82, 367-375.
- Novototskaya-Vlasova KA, Petrovskaya LE, Rivkina EM, Dolgikh DA, Kirpichnikov MP (2013b) Characterization of a cold-active lipase from *Psychrobacter cryohalolentis* K5(T) and its deletion mutants. *Biochemistry* 78, 385-394.
- O'driscoll RL, Macaulay GJ, Gauthier S, Pinkerton M, Hanchet S (2011) Distribution, abundance and acoustic properties of Antarctic silverfish (*Pleuragramma antarcticum*) in the Ross Sea. *Deep-Sea Research II* 58, 181-195.
- Ögmundsdóttir HM, Zoega GM, Gissurarson SR, Ingólfssdóttir K (1998). Natural Products: Anti-proliferative Effects of Lichen-derived Inhibitors of 5-Lipoxygenase on Malignant Cell-lines and Mitogen-stimulated Lymphocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 50(1), 107-115.
- Opar A (2008) As demand for organs expands, so does transplant technology. *Nat Med* 14, 225-225.
- Oprea TI, Mestres J (2012) Drug repurposing: far beyond new targets for old drugs. *AAPS J* 14(4), 759-763.

Ozacar M (2000) Effectiveness of tannins obtained from valonia as a coagulant aid for dewatering of sludge. *Water Res* 34, 1407-1412.

Padrón JM, Kokotos G, Martín T, Markidis T, Gibbons WA, Martín VS (1998) Enantiospecific synthesis of α -amino acid semialdehydes: a key step for the synthesis of unnatural unsaturated and saturated α -amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry* 9(19), 3381-3394.

Palmer RM, Ashton DS, Moncada S (1988) Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 333, 664-666.

Pandey A, Nigam P, Soccol CR, Soccol VT, Singh D, Mohan R (2000) Advances in microbial amylases. *Biotechnol. Appl Biochem* 31 (Pt 2), 135-152.

Parameswaran B, Palkhiwala P, Giakaiwari R, Pandey A (2012) Industrial Enzymes—present status and future perspectives for India. *Journal of Scientific & Industrial Research* 72, 271-286.

Park EO, Lee S, Cho M, Yoon SH, Lee Y, Lee W (2014) A new species of the genus *Tigriopus* (Copepoda: Harpacticoida: Harpacticidae) from Antarctica. *Proc Biol Soc Wash* 127, 138-154.

Park HJ, Lee YM, Kim S, Wi AR, Han SJ, Kim H, Kim I, Yim JH, Kim D (2014) Identification of proteolytic bacteria from the Arctic Chukchi Sea expedition cruise and characterization of cold-active proteases. *J Microbiol* 52, 825-833.

Park IH, Kim SH, Lee YS, Lee SC, Zhou Y, Kim CM, Ahn SC, Choi YL (2007) Cloning, Heterologous Expression, Refolding, and Characterization of a

Cold-active Lipase from *Acinetobacter baumannii* B5. *J Microbiol Biotechnol* 19, 128-135.

Park SY, Kim JY, Bae JH, Hou CT, Kim HR (2013) Optimization of culture conditions for production of a novel cold-active lipase from *Pichia lynnferdii* NRRL Y-7723. *J Agric Food Chem* 61, 882-886.

Park Y, Best CA, Auth T, Gov NS, Safran SA, Popescu G, Suresh S, Feld MS (2010) Metabolic remodeling of the human red blood cell membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 1289-1294.

Park YK, Kim JE, Lee H, Kim JH, Park HJ, Kim D, Park M, Yim JH, Kim IC (2012) Characterization of a chitinase gene and screening of cold active chitinase from polar microorganisms. *Kor J Microbiol* 48, 293-297.

Patatanian E, Thompson DF (2008) Retinoic acid syndrome: a review. *J Clin Pharm Ther* 33(4), 331-338.

Patel M et al (2012) Molecular targeted therapy in recurrent glioblastoma: current challenges and future directions. *Expert Opin Investig Drugs* 21(9), 1247-1266.

Paudel B, Bhattarai HD, Lee JS, Hong SG, Shin HW, Yim JH (2008) Antioxidant activity of polar lichens from King George Island (Antarctica). *Polar Biology* 31(5), 605-608.

Peek K, Veitch DP, Prescott M, Daniel RM, MacIver B, Bergquist PL (1993) Some characteristics of a proteinase from a thermophilic *Bacillus* sp. expressed in *Escherichia coli*: comparison with the native enzyme and its processing in *E. coli* and in vitro. *Appl Environ Microbiol* 59, 1168-1175.

Pellerin-Mendes C, Million L, Marchand-Arvier M, Labrude P, Vigneron C (1997) In Vitro Study of the Protective Effect of Trehalose and Dextran during Freezing of Human Red Blood Cells in Liquid Nitrogen. *Cryobiology* 35, 173-186.

Peng Y, Yang X, Zhang Y (2005) Microbial fibrinolytic enzymes: An overview of source, production, properties, and thrombolytic activity in vivo,” *Appl Microbiol Biotechnol* 69, 126-132.

Peter Libby (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 6917, 868-874.

Peters GH, Iversen LF, Andersen HS, Møller NPH, Olsen OH (2004) Residue 259 in protein-tyrosine phosphatase PTP1B and PTP α determines the flexibility of glutamine 262. *Biochemistry* 43(26), 8418-8428.

Petrilli V, Papin S, Tschopp J (2005) The inflammasome. *CELL* 15, R581.

Poli A, Anzelmo G, Nicolaus B (2010) Bacterial exopolysaccharides from extreme marine habitats: production, characterization and biological activities. *Mar Drugs* 8, 1779-1802.

Posadas I, Terencio MC, Guillén I, Ferrándiz ML, Coloma J, Payá M, Alcaraz MJ (2000) Co-regulation between cyclo-oxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression in the time-course of murine inflammation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 361, 98-106.

Priller C, Bauer T, Mitteregger G, Krebs B, Kretzschmar HA, Herms J (2006)

Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J Neurosci* 26, 7212-7221.

Quan G, Zhang L, Guo Y, Liu M, Wang, J, Wang Y, Dong B, Liu A, Zhang J, Han Y (2007) Intracellular sugars improve survival of human red blood cells cryopreserved at -80° C in the presence of polyvinyl pyrrolidone and human serum albumin. *CryoLetters* 28, 95-108.

Quan GB, Han Y, Liu MX, Fang L, Du W, Ren SP, Wang JX, Wang Y (2011) Addition of oligosaccharide decreases the freezing lesions on human red blood cell membrane in the presence of dextran and glucose. *Cryobiology* 62, 135-144.

Quan GB, Han Y, Liu MX, Gao F (2009) Effects of pre-freeze incubation of human red blood cells with various sugars on postthaw recovery when using a dextran-rapid cooling protocol. *Cryobiology* 59, 258-267.

Rao MB, Tanksale AM, Ghatge MS, Deshpande VV (1998) Molecular and biotechnological aspects of microbial proteases. *Microbiol Mol Biol Rev* 62, 597-635.

Reddy BS, Reddy PJ, Reddy CS (2013) The stereoselective total synthesis of isocladosorpin. *Tetrahedron Lett* 54, 5185-5187.

Regoli F, Principato GB, Bertoli E, Nigro M, Orlando E (1997) Biochemical characterization of the antioxidant system in the scallop *Adamussium colbecki*, a sentinel organism for monitoring the Antarctic environment. *Polar Biol* 17, 251-258.

Rehm BH (2010) Bacterial polymers: biosynthesis, modifications and applications. *Nat Rev Microbiol* 8, 578-592.

Rekha VV, Ramani MV, Ratnamala A, Rupakalpana V, Subbaraju GV, Satyanarayana C, Rao CS (2009) A simple, efficient, green, cost effective and chemoselective process for the esterification of carboxylic acids. *Organic Process Research & Development* 13(4), 769-773.

Richardson RK, Ross-Murphy SB (1987) Non-linear viscoelasticity of polysaccharide solutions. 2: Xanthan polysaccharide solutions. *Int J Biol Macromol* 9, 257-264.

Rinaudo M (2006) Chitin and chitosan: properties and applications. *Prog Polym Sci* 31, 603-632.

Rithalia A, McDaid C, Suekarran S, Myers L, Sowden A (2009) Impact of presumed consent for organ donation on donation rates: a systematic review. *Bmj* 338, a3162.

Roback J, Combs M, Grossman B, Hillyer C (2008) Technical Manual of the American Association of Blood Banks. American Association of Blood Banks: Bethesda.

Robson LM, Chambliss GH (1987) Endo-beta-1,4-glucanase gene of *Bacillus subtilis* DLG. *J Bacteriol* 169, 2017-2025.

Rössler OG, Bauer I, Chung HY, Thiel G (2004) Glutamate-induced cell death of immortalized murine hippocampal neurons: neuroprotective activity of heme oxygenase-1, heat shock protein 70, and sodium selenite. *Neurosci Lett* 362,

253-257.

Roullier C, Chollet-Krugler M, Van de Weghe P, Lohézic-Le Devehat F, Boustie J (2010) A novel aryl-hydrazide from the marine lichen *Lichina pygmaea*: Isolation, synthesis of derivatives, and cytotoxicity assays. *Bioorg Med Chem Lett* 20(15), 4582-4586.

Rozema J, Noordijk AJ, Broekman RA, Van Beem A, Meijkamp BM, De Bakker NVJ Kars S (2001) (Poly) phenolic compounds in pollen and spores of Antarctic plants as indicators of solar UV-B. In *Responses of Plants to UV-B Radiation* (pp. 9-26). Springer Netherlands.

Ruan BF, Lu X, Tang JF, Wei Y, Wang XL, Zhang YB, Zhu, HL (2011) Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of resveratrol derivatives possessing chalcone moiety as potential antitubulin agents. *Bioorganic & medicinal chemistry* 19(8), 2688-2695.

Ruan BF, Wang SQ, Ge XL, Yao RS (2014) Synthesis of resveratrol acrylamides derivatives and biological evaluation of their anti-proliferative effect on cancer cell lines. *Letters in Drug Design & Discovery* 11(1), 2-9.

Russell L, Holman, Henry C, McGill, Jr, Jack P (1960) Strong, Jack C., Geer Arteriosclerosis—The Lesion. *Am. J. Clinical Nutrition* 8, 85-94.

Saitou N, Nei M (1987) The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol* 4, 406-425.

Sakurai M, Kohno J, Yamatomo K, Okuda T, Nishio M, Kawano K, Ohnuki T (2002) TMC-256A1 and C1, New Inhibitors of IL-4 Signal Transduction Produced by

Aspergillus niger var *niger* TC 1629. J Antibiot (Tokyo) 55, 685–692.

Salameh MA, Wiegel J (2007) Purification and characterization of two highly thermophilic alkaline Lipases from *Thermosyntropha lipolytica*. Applied and environmental microbiology 73, 7725–7731.

Saltiel AR, Kahn CR (2001) Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature 414(6865), 799–806.

Salvemini D, Manning PT, Zweifel BS, Seibert K, Connor J, Currie MG, Needleman P, Masferrer JL (1995) Dual inhibition of nitric oxide and prostaglandin production contributes to the antiinflammatory properties of nitric oxide synthase inhibitors. J Clin Invest 96, 301–308.

Santos MLD, Magalhães GCD (1999) Utilisation of cashew nut shell liquid from *Anacardium occidentale* as starting material for organic synthesis: a novel route to lasiodiplodin from cardols. Journal of the Brazilian Chemical Society 10(1), 13–20.

Sargent MV, Vogel P (1976) Depsidone synthesis. IV. Caloploicin. Australian Journal of Chemistry 29(4), 907–914.

Sarkar P, Yamasaki S, Basak S, Bera A, Bag PK (2012) Purification and characterization of a new alkali-thermostable lipase from *Staphylococcus aureus* isolated from *Arachis hypogaea* rhizosphere. Process Biochem 47, 858–866.

Sasser M (1990) Identification of bacteria by gas chromatography of cellular fatty acids, pp. 1–7. MIDI technical note 101. MIDI, Inc., Newark, Del, USA.

- Satoh T, Enokido Y, Kubo K, Yamada M, Hatanaka H (1999) Oxygen toxicity induces apoptosis in neuronal cells. *Cell Mol Neurobiol* 18, 649-666.
- Satoh T, Lipton SA (2007) Redox regulation of neuronal survival mediated by electrophilic compounds. *Trends Neurosci* 30, 37-45.
- Satoh T, Okamoto S, Cui J, Watanabe Y, Furuta K, Suzuki M, Tohyama K, Lipton SA (2006) Activation of the Keap1/Nrf2 pathway for neuroprotection by electrophilic [correction of electrophilic] phase II inducers. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 768-773.
- Satpathy GR, Török Z, Bali R, Dwyre DM, Little E, Walker NJ, Tablin F, Crowe JH, Tsvetkova NM (2004) Loading red blood cells with trehalose: a step towards biostabilization. *Cryobiology* 49, 123-136.
- Schroder K, Zhou R, Tschopp J (2010). The NLRP3 Inflammasome: A Sensor for Metabolic Danger? *Science* 327, 296-300.
- Scortegagna M, Ruller C, Feng Y, Lazova R, Kluger H, Li JL, De SK, Rickert R, Pelliccia M, Bosenberg M, Ronai ZA (2014). Genetic inactivation or pharmacological inhibition of Pdk1 delays development and inhibits metastasis of Braf(V600E)::Pten(-/-) melanoma. *Oncogene* 33, 4330-4339.
- Scott KL, Lecak J, Acker JP (2005) Biopreservation of red blood cells: past, present, and future. *Transf Med Rev* 19, 127-142.
- Scott PM, Van Walbeek W, MacLean WM (1971) Cladosporin, a new antifungal

metabolite from *Cladosporium cladosporioides*. *J Antibiot (Tokyo)* 24, 747-55.

Selkoe D (2002) Alzheimer's disease is synaptic failures, *Science* 298, 789-791.

Senthil Kumar SR, Kumar BA, Raj KC, Gunasekaran P (2005) Optimization of medium composition for an alkali-stable xylanase production by *Aspergillus fisheri* Fxn 1 in solid-state fermentation using central composite rotary design. *Bioresour Technol* 96, 1380-1386.

Seo C, Sohn JH, Ahn JS, Yim JH, Lee HK, Oh H (2009) Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory effects of depsidone and pseudodepsidone metabolites from the Antarctic lichen *Stereocaulon alpinum*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 19(10), 2801-2803.

Shandilya H, Griffiths K, Flynn EK, Astatke M, Shih PJ, Lee JE, Gerard GF, Gibbs MD, Bergquist PL (2004) Thermophilic bacterial DNA polymerases with reverse-transcriptase activity. *Extremophiles : life under extreme conditions* 8, 243-251.

Shweta S, Malik A, Satya S (2009) Application of response surface methodology (RSM) for optimization of nutrient supplementation for Cr (VI) removal by *Aspergillus lentulus* AML05. *J Hazard Mater* 164, 1198-1204.

Siesjö BK (1981) Cell damage in the brain: a speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1, 155-185.

Simoneau B, Brassard P (1988) A convenient synthesis of naturally occurring quinizarins. *Tetrahedron* 44, 1015-1022.

- Singer MA, Lindquist S (1998) Multiple effects of trehalose on protein folding in vitro and in vivo. *Molecular Cell* 1, 639-648.
- Sinha S, et al. (1999) Purification and cloning of amyloid precursor protein β -secretase from human brain. *Nature* 402, 537-40.
- Sköld C, Kleimark J, Trejos A, Odell LR, Nilsson Lill SO, Norrby PO, Larhed M (2012) Transmetallation Versus β -Hydride Elimination: The Role of 1, 4-Benzoquinone in Chelation-Controlled Arylation Reactions with Arylboronic Acids. *Chemistry-A European Journal* 18(15), 4714-4722.
- Smith AN, Francis RW, Sorrell SL, Karet FE (2008) The d subunit plays a central role in human vacuolar H(+)-ATPases. *J Bioenerg Biomembr* 4, 371-80.
- Soignet SL et al (1998) Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 339(19), 1341-1348.
- Sonenberg N, Rupprecht KM, Hecht SM, Shatkin AJ (1979) Eukaryotic mRNA cap binding protein: purification by affinity chromatography on sepharose-coupled m7GDP. *Proc Natl Acad Sci USA* 76, 4345-4349.
- Song F, Wang C, Falkowski JM, Ma L, Lin W (2010) Isorecticular chiral metal-organic frameworks for asymmetric alkene epoxidation: tuning catalytic activity by controlling framework catenation and varying open channel sizes. *Journal of the American Chemical Society* 132(43), 15390-15398.
- Sonstegard TS, Cole JB, VanRaden PM, Van Tassell CP, Null DJ, Schroeder SG, Bickhart D, McClure MC (2013) Identification of a nonsense mutation in CWC15 associated with decreased reproductive efficiency in Jersey cattle.

PLoS One 8(1), e54872.

Souza PM, Magalhães PO (2010) Application of microbial α -amylase in industry-A review. *Braz J Microbiol* 41, 850-861.

Sperotto E, van Klink GP, de Vries JG, van Koten G (2010) Aminoarenethiolato-copper (I) as (pre-) catalyst for the synthesis of diaryl ethers from aryl bromides and sequential C-O/C-S and C-N/C-S cross coupling reactions. *Tetrahedron* 66(46), 9009-9020.

Srikanth L, Naik U, Jadhav R, Raghunandan N, Rao JV, Manohar K (2010) Synthesis and evaluation of new phenylamino-thiadiazolo-oxadiazolo-1,3-benzoxazoles for their antifungal and anti-inflammatory activity. *Der Pharma Chemica* 2(4), 231-243.

Stoll C, Holovati JL, Acker JP, Wolkers WF (2012) Synergistic effects of liposomes, trehalose, and hydroxyethyl starch for cryopreservation of human erythrocytes. *Biotechnol Prog* 28, 364-371.

Stolzing A, Naaldijk Y, Fedorova V, Sethe S (2012) Hydroxyethylstarch in cryopreservation - Mechanisms, benefits and problems. *Transfus Apher Sci* 46, 137-147.

Sunna A, Bergquist PL (2003) A gene encoding a novel extremely thermostable 1,4-beta-xylanase isolated directly from an environmental DNA sample. *Extremophiles : life under extreme conditions* 7, 63-70.

Sutherland IW (1994) Structure-function relationships in microbial exopolysaccharides. *Biotechnol Adv* 12, 393-448.

Suzuki T, Nakayama T, Kurihara T, Nishino T, Esaki N (2002) Primary structure and catalytic properties of a cold-active esterase from a psychrotroph, *Acinetobacter* sp strain no. 6. isolated from Siberian soil. *Biosci Biotech Biochem* 66, 1682-1690.

Sweet T, Yen W, Khalili K, Amini S (2008) Evidence for involvement of NFBP in processing of ribosomal RNA *J Cell Physiol* 214(2), 381-388.

Taber DF, Neubert TD, Rheingold AL (2002) Synthesis of (-)-morphine. *Journal of the American Chemical Society* 124(42), 12416-12417.

Tago Y, Aida K (1977) Exocellular mucopolysaccharide closely related to bacterial floc formation. *Appl Environ Microbiol* 34, 308-314.

Takagi H, Kadowaki K (1985) Flocculant production by *Paecilomyces* sp. Taxonomic studies and culture conditions for production. *Agric Biol Chem* 49, 3151-3157.

Takahashi M, Nemoto T (1984) The food of some Antarctic fish in the Western Ross Sea in summer 1979. *Polar Biol* 3, 237-239.

Tallman MS, Altman JK (2008) Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 391-399.

Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipinski A, Kumar S (2013) MEGA6: molecular evolutionary genetics analysis version 6.0. *Mol Biol Evol* 30, 2725-2729.

Tang Q, Guo K, Li XY, Zheng XY, Kong XJ, Zheng ZH, Xu QY, Deng X

(2014) Three New Asperentin Derivatives from the Algicolous Fungus *Aspergillus* sp. F00785. *Marine drugs* 12, 5993-6002.

Teather R, Wood P (1982) Use of Congo Red-Polysaccharide Interactions in Enumeration and Characterization of Cellulolytic Bacteria from the Bovine Rumen. *Appl Environ Microbiol* 43(4), 777-780.

Terry C, Dhawan A, Mitry RR, Lehec SC, Hughes RD (2006) Preincubation of rat and human hepatocytes with cytoprotectants prior to cryopreservation can improve viability and function upon thawing. *Liver Transplant* 12, 165-177.

Thomas DN, Dieckmann GS (2002) Antarctic sea ice - a habitat for extremophiles. *Science* 295, 641-644.

Thomas MJ, Parry ES, Nash SG, Bell SH (1996) A method for the cryopreservation of red blood cells using hydroxyethyl starch as a cryoprotectant. *Transfus Sci* 17, 385-396.

Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LT, Corey-Bloom J (2004) The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD, *Neurology* 62, 1985-1989.

Toeda K, Kurane R (1991) Microbial flocculant from *Alcaligenes eutrophus* KT201. *Agric Biol Chem* 55, 2793-2799.

Tokita Y, Okamoto A (1995) Hydrolytic degradation of hyaluronic acid. *Polym Degrad Stabil* 48, 269-273.

Tomko RJ, Hochstrasser M (2013). Molecular architecture and assembly of the eukaryotic proteasome. *Annual Review of Biochemistry* 82, 415-445.

Turner PR, O' Connor K, Tate WP, Abraham WC (2003) Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog Neurobiol* 70, 1-32.

Um SH, Rhee DK, Pyo S (2002) Involvement of protein kinase C and tyrosin kinase in tumoricidal activation of macrophage induced by *Streptococcus pneumoniae* type II capsular polysaccharide. *Int Immunopharmacol* 2, 129-137.

Vacchi M, De Vries AL, Evans, CW, Bottaro MB, Ghigliotti L (2012) A nursery area for the Antarctic silverfish *Pleuragramma antarctica* Terra Nova Bay (Ross Sea): first estimate of distribution and abundance of eggs and larvae under the seasonal sea-ice. *Polar Biology* 35, 1573-1585.

Vacchi M, La M, Mesa M, Dalù J, MacDonald J (2004) Early life stages in the life cycle of Antarctic silverfish, *Pleuragramma antarcticum* in Terra Nova Bay, RossSea. *Antarctic Science* 16(3), 299-305.

Valeri CR, Ragno G (2006) Cryopreservation of human blood products. *Transfus Apher Sci* 34, 271-287.

Valeri CR, Runck AH (1969) Long term frozen storage of human red blood cells: studies in vivo and in vitro of autologous red blood cells preserved up to six years with high concentrations of glycerol. *Transfusion* 9, 5-14.

Vallejo LF, Rinas U (2004) Strategies for the recovery of active proteins through refolding of bacterial inclusion body proteins. *Microb Cell Fact* 3.

Vallet C, Beans C, Koubbi P, Courcot L, Hecq JH, Goffart A (2011) Food preferences of larvae of Antarctic silverfish *Pleuragramma antarcticum* Boulenger, 1902 from Terre Adelie coastal waters during summer 2004. *Polar Science* 5, 239-251.

van Maldegem F, Maslen S, Johnson CM, Chandra A, Ganesh K, Skehel M, Rada C (2015) CTNNB1 facilitates the association of CWC15 with CDC5L and is required to maintain the abundance of the Prp19 spliceosomal complex. *Nucleic Acids Res* 43(14), 7058-7069.

Vandenbroucke RE, Libert C (2014) Is there new hope for therapeutic matrix metalloproteinase inhibition? *Nat Rev Drug Discov* 13(12), 904-927.

Vashishth D (2007) The role of the collagen matrix in skeletal fragility. *Curr Osteoporos Rep* 5(2), 62-66.

Vassar R, et al. (1999) β -Secretase cleavage of Alzheimer' amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 286, 735-741.

Vázquez SC, Hernández E, Mac Cormack WP (2008) Extracellular proteases from the Antarctic marine *Pseudoalteromonas* sp. P96-47 strain. *Rev Argent Microbiol* 40, 63-71.

Vijay A, Rathinam K, Kailasan S, Katherine V, Fitzgerald A (2012) Regulation of inflammasome signaling. *Nature Immunology* 13, 333-342.

- Völkert M, Koul S, Müller GH, Lehnig M, Waldmann H (2002) Phenylhydrazide as an enzyme-labile protecting group in peptide synthesis. *J Org Chem* 67(20), 6902-6910.
- Vynne NG, Månsson M, Nielsen KF, Gram L (2011) Bioactivity, chemical profiling, and 16S rRNA-based phylogeny of *Pseudoalteromonas* strains collected on a global research cruise. *Mar Biotechnol* 13, 1062-1073.
- Wagner CT, Burnett MB, Livesey SA, Connor J (2000) Red blood cell stabilization reduces the effect of cell density on recovery following cryopreservation. *Cryobiology* 41, 178-194.
- Wagner CT, Martowicz ML, Livesey SA, Connor J (2002) Biochemical stabilization enhances red blood cell recovery and stability following cryopreservation. *Cryobiology* 45, 153-166.
- Walker RH (1993) American Association of Blood Banks Technical Manual. American Association of Blood Banks. Bethesda.
- Wang C, Yang Y, Mei Z, Yang X (2013) Cytotoxic compounds from *Laminaria japonica*. *Chem Nat Compd* 49, 699-701.
- Wang H, Gloer KB, Gloer JB, Scott JA, Malloch D (1997) Anserinones A and B: new antifungal and antibacterial benzoquinones from the coprophilous fungus *Podospora anserina*. *J Nat Prod* 60, 629-631.
- Wang H, Liu J, Deng Y, Min T, Yu G, Wu X, Lei A (2009) Pincer thioamide and pincer thioimide palladium complexes catalyze highly efficient Negishi

coupling of primary and secondary alkyl zinc reagents at room temperature. Chemistry-A European Journal 15(6), 1499-1507.

Wang J et al (2002) Retinoid-induced G1 arrest and differentiation activation are associated with a switch to cyclin-dependent kinase-activating kinase hypophosphorylation of retinoic acid receptor alpha. J Biol Chem 277(45), 43369-43376.

Wang P, Zhang Z, Yu B (2005) Total synthesis of CRM646-A and-B, two fungal glucuronides with potent heparinase inhibition activities. The Journal of organic chemistry 70(22), 8884-8889.

Wang QF, Miao JL, Hou YH, Ding Y, Wang GD, Li GY (2005) Purification and characterization of an extracellular cold-active serine protease from the psychrophilic bacterium *Colwellia* sp. NJ341. Biotechnol Lett 27, 1195-1198.

Wang S, Li XM, Teuscher F, Li DL, Diesel A, Ebel R, Proksch P, Wang BG (2006) Chaetopyranin, a benzaldehyde derivative, and other related metabolites from *Chaetomium globosum*, an endophytic fungus derived from the marine red alga *Polysiphonia urceolata*. J Nat Prod 69, 1622-1625.

Wang WL, Lu ZY, Tao HW, Zhu TJ, Fang YC, Gu QQ,; Zhu WM (2007) Isoechinulin-type alkaloids, varicolorins A-L, from halotolerant *Aspergillus varicolor*. J Nat Prod 70, 1558-1564.

Wang WL, Zhu TJ, Tao HW, Lu ZY, Fang YC, Gu QQ, Zhu WM (2007b) Three Novel, Structurally Unique Spirocyclic Alkaloids from the Halotolerant B-17 Fungal Strain of *Aspergillus varicolor*. Chem Biodivers 4, 2913-2919.

- Wang X Radwan MM, Tarawneh AH, Gao J, Wedge DE, Rosa LH, Cutler HG, Cutler SJ (2013) Antifungal activity against plant pathogens of metabolites from the endophytic fungus *Cladosporium cladosporioides*. *J Agric Food Chem* 61, 4551-4555.
- Wang ZY, Chen Z (2000) Differentiation and apoptosis induction therapy in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet Oncol* 1, 101-106.
- Warriner AH, Saag KG (2013) Osteoporosis diagnosis and medical treatment. *Orthop Clin North Am* 44(2), 125-135.
- Wen PY, Kesari S (2008) Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 359(5), 492-507.
- Wietz M, Gram L, Jørgensen B, Schramm A (2010) Latitudinal patterns in the abundance of major marine bacterioplankton groups. *Aquat Microb Ecol* 61, 179-189.
- Willoughby DA (1975) Human arthritis applied to animal models. Towards a better therapy. *Ann Rheum Dis* 34, 471-478.
- Wu C, Wang Y, Gao B, Zhao Y, Yue Q (2012) Coagulation performance and floc characteristics of aluminum sulfate using sodium alginate as coagulant aid for synthetic dying wastewater treatment. *Sep Purif Technol* 95, 180-187.
- Xie L, Takeuchi Y, Cosentino LM, McPhail AT, Lee KH (2001) Anti-AIDS agents. 42. Synthesis and anti-HIV activity of disubstituted (3'R, 4'R)-3', 4'-di-O-(S)-camphanoyl-(+)-cis-khellactone analogues. *Journal of medicinal chemistry* 44(5), 664-671.

- Yagi R, Doi, M (1999) Isolation of an Antioxidative Substance Produced by *Aspergillus repens*. *Biosci Biotechnol Biochem* 63, 932-933.
- Yan BQ, Chen XL, Hou XY, He H, Zhou BC, Zhang YZ (2009) Molecular analysis of the gene encoding a cold-adapted halophilic subtilase from deep-sea psychrotolerant bacterium *Pseudoalteromonas* sp. SM9913: cloning, expression, characterization and function analysis of the C-terminal PPC domains. *Extremophiles* 13, 725-733.
- Yan R, et al. (1999) Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease β -secretase activity. *Nature* 402, 533-537.
- Yang G, Shen C, Zhang W (2012) An Asymmetric Aerobic Aza-Wacker-Type Cyclization: Synthesis of Isoindolinones Bearing Tetrasubstituted Carbon Stereocenters. *Angewandte Chemie International Edition* 51(36), 9141-9145.
- Yang XY, Zhou XY, Wang QQ, Li H, Chen Y, Lei YP, Ma XH, Kong P, Shi Y, Jin L, Zhang T, Wang HY (2013) Mutations in the COPII vesicle component gene SEC24B are associated with human neural tube defects. *Hum Mutat* 34(8), 1094-101.
- Yim JH, Kim SJ, Ahn SH, Lee HK (2007) Characterization of a novel bioflocculant, p-KG03, from a marine dinoflagellate, *Gyrodinium impudicum* KG03. *Bioresour Technol* 98, 361-367.
- Yokokawa F, Inaizumi A, Shioiri T (2005) Synthetic studies of the cyclic depsipeptides bearing the 3-amino-6-hydroxy-2-piperidone (Ahp) unit. Total synthesis of the proposed structure of micropeptin T-20. *Tetrahedron* 61(6),

1459-1480.

Yoshikai S, Sasaki H, Doh-ura K, Furuya H, Sakaki Y (1990) Genomic organization of the human amyloid beta-protein precursor gene. *Gene* 87, 257-263.

You YW, Wang TH (2005) Cloning and expression of endoglucanase of marine cold-adapted bacteria *Pseudoalteromonas* sp. MB-1. *Wei Sheng Wu Xue Bao* 45, 142-144.

Yu EY, Kwon Ma, Lee M, Oh JY, Choi JE, Lee JY, Song BK, Hahm DH, Song JK (2011) Isolation and characterization of cold-active family VIII esterases from an arctic soil metagenome. *Applied Microbiology and Biotechnology* 90, 573-581.

Zayas E, Grossverg EG (1996) Treating the agitated Alzheimer's patient. *J Clin Psychiatry* 7, 46-51.

Zeng R, Xiong P, Wen J (2006) Characterization and gene cloning of a cold-active cellulase from a deep-sea psychrotrophic bacterium *Pseudoalteromonas* sp. DY3. *Extremophiles* 10, 79-82.

Zhang AJ, Gao RJ, Diao NB, Xie GQ, Gao G, Cao SG (2009) Cloning, expression and characterization of an organic solvent tolerant lipase from *Pseudomonas fluorescens* JCM5963. *J Mol Catal B-Enzym* 56, 78-84.

Zhang H, Tan S, Wang J, Chen S, Quan J, Xian J, Zhang Ss, He J, Zhang L (2014) Musashi2 modulates K562 leukemic cell proliferation and apoptosis involving the MAPK pathway. *Exp Cell Res* 320, 119-127.

- Zhang J, Lin S, Zeng RY (2007) Cloning, expression, and characterization of a cold-adapted lipase gene from an Antarctic deep-sea psychrotrophic bacterium, *Psychrobacter* sp 7195. *J Microbiol Biotechnol* 17, 604-610.
- Zhang X et al (2012) Glioblastoma multiforme: Molecular characterization and current treatment strategy (Review). *Exp Ther Med* 3(1), 9-14.
- Zhang X, Cambrai A, Miesch M, Roussi S, Raul F, Aoude-Werner D, Marchioni E (2006) Separation of Delta5- and Delta7-phytosterols by adsorption chromatography and semipreparative reversed phase high-performance liquid chromatography for quantitative analysis of phytosterols in foods. *J Agric Food Chem* 54, 1196-1202.
- Zhang Y, Zhu T, Fang Y, Liu H, Gu Q, Zhu W (2007) Carbonarones A and B, New Bioactive gamma-Pyrone and alpha-Pyridone Derivatives from the Marine-derived Fungus *Aspergillus carbonarius*. *J Antibiot (Tokyo)* 60, 153-157.
- Zhao JC, Zhao ZD, Wang W, Gao XM (2005) Prokaryotic expression, refolding, and purification of fragment 450-650 of the spike protein of SARS-coronavirus. *Protein expression and purification* 39, 169-174.
- Zheng H, Koo EH (2006) The amyloid precursor protein: beyond amyloid. *Mol Neurodegener* 1, 5.
- Zheng H, Zhao C, Fang B, Jing P, Yang J, Xie X, She X (2012) Asymmetric total synthesis of cladosporin and isocladosporin. *J Org Chem* 77, 5656-5663.
- Zhou W, Shen B, Meng F, Liu S, Zhang Y (2010) Coagulation enhancement of exopolysaccharide secreted by an Antarctic sea-ice bacterium on dye

wastewater. Sep Purif Technol 76, 215-221.

Zidar N, Kikelj D (2008) A convenient synthesis of 3, 4-dihydro-1, 4-benzoxazin-2-ones. Tetrahedron 64(24), 5756-5761.

