

# 21세기 계놈 연구

유 향 속

생명공학연구소 인간유전체기능연구사업단

## 1. 계놈연구의 현황

21세기에는 급격한 과학기술상의 진보가 이루어지고 과학과 기술, 기술과 기술의 합성을 통하여 새로운 기술이 탄생하는 등 과학기술의 발전방향과 내용이 현시점에서 명확히 예측하기 어려울 만큼 높은 불확실성을 내포하는 끝없는 변화의 시대가 될 것으로 전망되고 있다. 과학과 기술 상호간의 합성화·융합화 시대로 진전되면서 과학적 발견이 기술혁신을 촉진시키고 기술혁신의 성과가 다시 과학연구를 가속화시키면서 기술과 기술간의 융합화 시대는 더욱 촉진되고 있다. 즉 정보·지식 등 지적 자산이 중요해지는 지식기반 경제사회가 형성되면서 기계지원, 에너지 등 전통적인 생산요소인 유형의 물적 자산보다는 정보, 지식 소프트웨어 등 무형의 지적자산이 국가 경쟁력의 핵심이 되는 새로운 기술·경제 패러다임이 등장하고 있다. 생명공학기술은 생명체를 직접 개조하거나 이용하는 기술로서 변화되는 21세기 미래산업을 선도해나갈 핵심과학기술이다. 보건의료, 농축수산, 에너지, 환경 등 산업에의 응용범위가 넓으며 고부가가치 제품창출이 가능하며 두뇌 집약적 산업의 창출이 가능하다는 측면에서 우리나라에 가장 적합한 기술이다. 생명과 환경을 중시하는 21세기에는 생명공학제품의 수요가 급증할 것으로 예상되며 공해없는 청정환경의 창출을 가능케 할 기술로서의 역할에 큰 기대를 모으고 있다. 특히 선진국과의 기술격차가 타 기술분야에 비해 비교적 적기 때문에 선진국과 경쟁이 가능하다는 점에서 큰 매력을 부여하고 있다.

21세기 생명공학의 핵심이 될 계놈연구는 한 생명체가 생명을 지닌 개체로서 기능을 하도록 하는 정보가 담겨있는 유전정보의 총집합체인 계놈을 구성하고 있는 DNA의 서열을 밝히는 프로젝트로서 1996년 효모의 계놈 DNA 서열이 모두 밝혀진 이래 2002년 인간의 DNA 서열이 밝혀질 예정이며 다른 미생물의 유전체 DNA 서열을 밝히는 프로젝트가 추진되고 있어 21세기에는 생명체로서 활동하는 개체에 대한 근본정보가 모두 밝혀지게 될 예정이어서 계놈 프로젝트는 21세기 생명과학분야의 핵심기술로 대두하게 되어 있다. 특히 인간의 유전자 DNA 서열 분석이 일차로 올해안에 끝나

는 2002년 이후부터는 수 만개 이상의 기능이 밝혀지지 않는 신규 유전자들에 대한 기능분석이 집중적으로 추진될 것이며 이들의 기능 규명은 곧 생명과학분야의 핵심분야가 될 것이다. 신기능 유전자들이 밝혀지면 이들의 생명현상에서의 역할이 규명될 것이며 인류나 다른 개체들의 구조와 기능이 분명해 질 것이다. 밝혀진 신기능 유전자들을 이용하면 새로운 유전자 산물의 대량 생산이 가능할 것이며 이들을 직접적으로 이용하여 병변세포로의 전환을 차단하거나, 질병의 진단, 치료의 도구로 사용될 수 있을 것으로 전망된다. 현재 밝혀진 인체 유전자는 전체기능을 예측하는 유전자 10만개 중 10%인 10,000개가 알려 졌으며 이중 보건의료분야에서 활용화, 즉 신약이나 진단치료제 개발의 대상 유전자는 500여개가 되고 있으나 인간게놈프로젝트가 끝나는 경우 1,000여개 정도의 target 유전자가 신약개발의 대상이 될 것으로 예측되고 있다.

1990년 10월 미국을 중심으로 출범한 인간게놈연구의 목표는 15년내에 인간게놈의 물리적 지도작성과 완전한 염기서열결정이라는 「게놈구조연구」에 있었다. 그러나 혁신적인 기술개발과 기업의 적극적인 참여에 힘입어 목표달성이 초기 계획보다 4년 앞당겨진 2000년 6월에 인간게놈의 서열분석을 완료 공개함으로써 현재 서양인의 게놈구조가 거의 밝혀진 상황이다. 이러한 게놈구조연구의 성공적인 진행을 엄청난양의 DNA 서열 데이터를 생산해내고 있다. 그러나 엄청난 DNA 서열에 대한 정보만으로서 유용한 가치를 가지지 못하며 이 DNA 서열정보로부터 이들이 가지고 있는 기능이 무엇인지를 밝혀야 하는 시대로 접어들 시점에 놓여 있다.

미국을 중심으로 한 선진 국가들이 지난 10 여 년 간 수행하여 왔던 인간게놈프로젝트 (Human Genome Project) 는 생물 정보 자원화의 중심체이며 생물 정보를 활용하기 위한 유전체의 기능 연구가 다양한 방법적 접근으로 시도되고 있는 상황이다. 이중 게놈 기능 분석을 이용한 신 유전자 기술은, 유전자 진단에의 활용을 통한 각종 암의 조기 예방과 각종 난치병 치료제의 개발 그리고 각 개체별 특성을 고려한 최적의 치료제 개발 등에 활용 될 수 있어 국민 의료 복지의 증진을 도모할 수 있는 무한한 공익적 가치를 지니고 있을 뿐만 아니라, Bioinformatics, Combinatorial Chemistry, 그리고 High Throughput Screening 기술 등과 융합하여 그간의 신약 후보 (New Chemical Entity) 부족 문제를 일거에 해소할 수 있는 확고한 신약 개발 프로세스로서 감히 그 가치를 산정할 수 없는 막대한 산업적 잠재 가치를 갖고 있다. 그러므로 선진국들은, 유전체 연구를 통한 생명 기술 산업이 지식기반의 고도화 산업으로서 지적 재산권 확보를 통한 장기간의 독점적 지위유지가 가능하여 향후의 시장 지배력이 매우 클 뿐만 아니라 의료이외에 농업 및 환경 분야로의 기술적 파급 효과가 막대할 것으로 평가하고, 21세기

초 유망 성장산업의 하나로 지목 후 적극 지원하고 있다. 또한, 신유전자 기술을 통한 생명과학 분야의 중요성과 잠재력을 일찍 간파한 대다수의 선진 다국적 화학 기업들과 거대 제약 기업들은 21세기 화학 및 생명 과학 산업의 주도권 확보와 기업 생존을 위하여 연구개발 구조 재편 및 사업 구조 전환에 박차를 가하고 있으며, 상업적 가치를 지닌 유전자 및 단백질의 선점을 위하여 천문학적인 자금을 투입하여 신생의 벤처기업들과 적극적이며 과감한 공동 연구 개발을 진행하고 있는 상황이다. 이러한 국제적 연구 개발 환경에 주목하여 볼 때, 21세기 생명 과학 산업의 핵심 분야가 될 기능 유전체 연구는, 그간 다수의 신약 후보 물질 개발과 세계 수준의 생명 과학 기술을 성공적으로 확보함으로써 상당 수준의 질적 성장을 이룩한 국내 산·학·연 모든 연구 개발 관련 주체의 한 단계 높은 성장을 유도하기 위하여 절대 필요한 분야로 대두되고 있다.

## 2. 21세기 프론티어 게놈기능분석을 이용한 신유전자기술 개발 사업 (인간유전체 기능연구)

최근 국외에서 급격하게 발전되어 가고 있는 게놈연구는 모든 생물체를 이루고 있는 유전정보를 담고 있는 DNA의 구조를 밝히는 연구로서 사람의 경우 올해안에 이를 구성하는 DNA의 서열이 다 밝혀지면 이제부터 여기에 있는 유전자들의 세포내 기능을 밝히는 게놈기능연구가 시작될 것이다. 이러한 상황하에서 국내의 게놈연구는 21세기 프론티어 사업의 일환으로 작년(1999년) 12월에 「게놈기능분석을 이용한 신유전자 기술 개발 사업」으로 선정되면서 연간 평균 100억원의 정부지원금으로 10년간 추진될 전망이다.

본 사업은 게놈기능연구시대에 들어가는 21세기의 출발시점에서 인간게놈의 기능을 분석하여 유용한 자원으로 활용할 목적으로 다음과 같은 연구 방향을 가지고 추진되고 있다

1) 유전자수준의 연구개발을 지양하고 게놈수준의 체계화, 기술적 고도화된 연구체계를 지향하여 생명현상의 원리 및 질병 원인 규명을 위한 효율적인 국가적 연구인프라를 구축한다.

2) 한국인에 다발성이며 기술적, 경제적 파급효과가 큰 질병을 대상으로 하여 독점적 권리확보가 가능한 신규유전자 발굴연구에 집중지원 할 수 있는 체제를 갖추어 21세기 생물산업의 국가경쟁력 확보 및 인류복지 향상을 위한 기술적 기반을 확보한다.

3) 독자적 산업재산권 확보 가능한 신규 유용유전자를 발굴하고 이의 ·

용체계를 수립한다.

4) 전국적으로 가능한 많은 center of excellency의 참여를 유도함으로써 국내 생물관련 연구력의 집결을 통하여 연구개발사업의 성과를 극대화한다.

5) 개발된 기술 및 대상 신규 유전자로부터 예측되는 신약, 진단, 치료제의 산업화 추진에 필요한 기반기술을 기업에 제공하여 산업화를 촉진하는 기능을 충실히 수행함으로써 게놈기능연구로부터 제품이 되는 단계를 단축시키는 추진체계를 마련한다.

이를 위하여 다음의 단계별 목표를 가지고 추진되고 있다.

- 1) 제 1단계 3년: 핵심기반기술 및 주요 신규 목표유전자 확보
- 2) 제 2단계 3년: 신규 목표 유전자의 기능 상세 규명 및 핵심기술 기업에 이전
- 3) 제 3단계 3년: 신규 유전자기능 대상, 신규 의약품 생산 및 진단치료제 개발

### 3. 중점추진 연구범위

전 세계적으로 추진되고 있는 게놈연구에서 우리나라의 게놈연구가 독자적인 위치를 차지하기 위해서는 틈새 전략적인 연구추진이 필요하므로 본 사업에서는 한국인의 특이 유전자를 집중 발굴하고자 하며 특히 한국인에 호발하는 질병관련 유전자를 집중 발굴하여 이들의 기능을 심층분석하여 한국인 호발질환의 조기진단, 치료 또는 예방에 이용할 수 있는 목표 유전자들을 발굴하여 산업적 응용가능한 진단제 신의약품의 개발이 가능하도록하고자 한다.

한국인에 호발하는 질병중 암이 차지하는 바가 크며 그중 특히 위암, 간암에 의한 한국인의 사망률이 아주 높은점을 감안할 때 제1단계 연구의 주 대상으로 선정하여 집중적 연구를 진행할 것이다.

#### 가) 위암 및 간암 관련 신규유전자 확보 및 기능연구

세계의 선진제국들이 자국민의 보건복지 측면에서 자국민에 빈발하는 암을 대상으로 집중 연구하기 때문에 우리 나라와는 발병 암의 종류 및 빈도가 다를 뿐 아니라 민족간의 특이성 및 환경도 상당한 정도 관여한다고 추정되는 상황에서 단순히 질병에 대한 연구결과들을 기술도입을 하는 수준으로 해결할 수 있는 성격의 문제가 아니며 또한 인간 유전자 하나 하나를 특허화하려는 국제적 추세를 미루어 볼 때, 질병과 유의한 연관성을 갖는 신

규 유전자 발굴의 필요성은 매우 절대적이며 그것을 이용한 진단 panel, 예측지표, 치료요법 등의 개발을 통하여 더 큰 가치의 창출이 가능할 것이다.

간암의 병리학적 기전 연구에서는 HBV와 HCV를 비롯한 각종 간염바이러스가 갖는 비중이 매우 크다. 국내에서의 경우 70% 이상의 간암이 HBV 감염과 연관되어 있으며, 10-15%의 경우에는 HCV 감염이 주된 원인인 것으로 조사된 바 있다. 현재 30만 명 이상으로 추정되고 그 수가 줄어들지 않고 있는 만성 간염환자에서 간암이 발생하는 것은 필연적이고 시간 문제이지만 간암의 발병을 정확히 예측하거나 분별할 수 없기 때문에 간암으로 진단된 대부분의 환자는 사망하게 된다. 위암의 경우, 조기진단을 위한 유일한 방법인 내시경검사는 연간 약 200만 회 이상 시행되고 있으나 생존률이 90% 이상인 조기 위암 환자는 전체 위암 환자 중 50%를 넘지 못하고 있는 형편이므로 본 제안에서 개발하게 될 발암 예측기술을 응용한다면, 조기 위암 환자의 비율을 획기적으로 제고 할 수 있게 될 것이며 간암의 경우에도 같은 효과를 얻을 수 있을 것이다.

또한 현재까지 위암 및 간암 발생이 분자수준에서 어떻게, 어떤 유전자와 어떤 순서로 상호작용하여 암화를 유도하는지도 분명치 않다. 더욱이 새로운 발암 및 암진행 관련 유전자의 연구가 미흡하며, 이제까지의 연구결과로 밝혀진 위암, 간암 관련 유전자들을 통틀어서 연결할 수 있는 전체적이고 체계적인 유전학적 경로가 아직 밝혀지지 않고 있다. 따라서 본 연구사업을 통하여 위암, 간암발생 및 진행 등의 과정에서 주도적 역할을 하는 주요 유전자들을 분리하고 그 상호관계, 병리학적 의의 등을 밝히면 위암, 간암의 병리학적인 기전을 체계적으로 이해하고 새로운 치료방법 개발에 이용하고자 한다.

#### **나) 발굴된 유전자의 정보를 이용한 위암 및 간암 진단제, 치료제 등 신의약품 개발**

신규 발굴된 유전자 및 규명된 기능을 이용하여 위암 및 간암 진단의 표적 유전자를 분리하고 치료에 적합한 대상 유전자군을 확보한다. 또한 이들의 정보를 이용하여 신의약품을 설계하고 개체 간 차별에 따른 의약품 개발전략에 이용하고자 한다.

#### **다) 기타 한국인 호발 질환유전자 발굴과 이를 이용한 신의약품 개발**

한국인에 호발하는 질병 중 위암 간암 뿐 만 아니라 모든 질병 발생의 근간을 이루는 면역체계의 불균형 원인 유전자와 노인성질환의 대표로 손꼽히는 퇴행성 신경계질환의 원인 유전자, 및 심혈관계질환유전자, 한국인 선천성, 유전성 대사질환 유전자 등을 집중 발굴분야를 1단계에서 탐색분야로 설정하여 이 단계에서 집중 발굴할 수 있도록 추진하여 위암 및 간암에 있어서 중점추진 되는 연구의 대상으로 한다.

#### 4. 연도별 연구목표

(단계)	(연도)	(성과물)	(산업적 가치)
제 1 단계	2000		
	2001	→ Unigene set (4만 유전자) → 후보유전자 (1,000 ~ 2,000 종)	생물 산업용 국가 연구 개발 인프라 자원
	2002	→ 조직별 Unigene set (위, 간, 기질세포, 면역세포, 신경세포) → 유전정보 DB	
	2003	→ 후보목표유전자 (100 ~ 200 종)	
	제 2 단계	2004	→ 기능성 신규유전자 (20 ~ 30 종)
2005			
2006		→ 특허 유전자 (100 ~ 200 종)	
제 3 단계	2007	→ Biochip 진단기술 (5~10 종) (DNA chip, Protein, SNP 이용; 위암, 간암, 치매, 알러지, 고혈압)	100~200 억원/년
	2008		
	2009	→ 질환모델 (20 ~ 30 종)	10~20 억원/년
	2010	→ 신의약 (2~5종: 항암제, 면역 치료제, 신경질환치료제) → 유전자치료제 / 세포치료제 (2~5종: 위암, 간암, 알러지) → 통합유전정보 DB	2000~5000 억원/년 200~500 억원/년 50~100 억원/년

#### 5. 기대성과 및 활용방안

본 사업단의 연구결과로서 기대되는 성과는 다음과 같다.

- 1) 신규 질병유전자의 기능과 이를 활용한 진단법, 치료법 및 관련 제품개발
- 2) 신규 단백질 기능/구조 분석과 이를 활용한 진단법, 치료법 및 관련 제품개발
- 3) 유전자 또는 단백질 관련 정보 데이터베이스를 구축하여 핵심 응용기술로 활용
- 4) Tissue bank 등 시험 시료와 각종 library 구축
- 5) DNA chip, Protein chip, Model organism, 데이터베이스 등 연구 개발 인프라 및 이의 활용 기술 개발·보급

## 6. Functional genome 시대의 우리의 연구방향

이상과 같이 사람의 DNA의 서열이 올 해안에 다 분석되어 그 정보가 곧 공개되는 즈음에서 생명공학분야연구의 패러다임이 이제는 바뀌게 된다. 지금까지 우리의 연구방법은 한 두개의 유전자를 클론해서 이들의 성질을 규명하는 것이 유전공학기법이 도입된 이래 분자생물학, 세포생물학 및 생화학분야의 주 연구주제이었다. 그러나 이제부터는 우리가 클론할 유전자의 염기서열이 이미 다 밝혀지게 되므로 원하는 유전자를 어렵게 클론할 필요가 없어지며, 서열정보로부터 연구하고자하는 유전자만을 골라내어 그 기능연구를 하면 될 것이다. 이러한 시대에 우리는 어떻게 대처해야 할 것인가? 첫째, 앞으로의 연구가 유전자수준에서 유전체수준으로 변함에 따라 알려진 유전자 서열정보를 어떻게 빨리 이용하여 대부분 아직 그 기능을 모르고 있는 유전자의 세포내의 기능을 신속히 밝힐 수 있는 능력을 키워야 할 것이다. 즉, 공개된 서열정보로부터 Bioinformatics의 기술을 빨리 개발하고 습득하여 기능을 예측할 수 있는 유전자들을 가려내어 그 유전자들의 기능연구를 추진해야 한다. 이렇게 하기 위하여는 정보학의 새로운 기술이 필요하며 이를 위해 생물학자 computer science적인 접근이 필수적이다. 이제는 우리 앞에 무한히 쏟아져 나오는 유전자정보를 제대로 이용하여야만이 유전자의 생물학적 기능을 쉽게 밝힐 수 있게 되기 때문이다. 염기서열정보를 이용할 data mining, anotation, DNA chip image 분석프로그램 개발등 유전자정보로부터 우리가 해결해야 문제들이 산적해 있다. 앞으로 21세기의 분자생물학에서는 유전자서열정보를 바탕으로 이를 이용할 수 있는 가장 기본방법이 생물정보학이다. 이 분야는 전세계적으로 이제 막 활발히 추진되고 있는 상황이나 이에 대한 전문인력이 아주 부족하므로 우리도 생물학분야를 전공한 사람으로서 computer science쪽으로 이제부터 생각을 전환하여 관련기술을 습득하여 생물학과 정보학의 두분야를 접목한 연구자들이 되어야 할 것이다. 미래에는 정보학의 지식없이 분자생물학계의 연구는 할 수 없게 될지도 모르는 아주 필수적인 분야가 될 것이므로 이제부터라도 우리 분자생물학계 연구자들은 연구방향전환 및 생각의 전환이 꼭 필요할 것이다. 둘째, 한꺼번에 다수의 유전자들을 대상으로 정보학의 기술을 이용하여 연구가 진행될 것이므로 이제까지 한두 유전자를 집중해서 연구하는 시대에서 같은 기능을 하는 유전자들을 골라내어 이들 유전자들간의 기능이 어떻게 서로 연관되어 있는가를 연구하게 될 것이다. 즉, 각 유전

자들간의 cross-talk가 어떻게 이루어지며 유전자들 사이에 어떤 net work를 통해 서로 연관을 가지고 기능하느냐를 밝혀야 할 시대가 될 것이다. 물론 각각 유전자들의 기능을 먼저 규명하여야 서로간의 cross-talk를 통한 총체적 기능연구가 가능하다. 그러나 한 개의 유전자의 기능연구자체도 그 유전자가 서로 대응하고 있는 다른 유전자들이 어떤 것인가를 알게되면 더 쉽게 기능을 밝힐 수 있는 것이다. 과거에는 이렇게 하려면 각각의 유전자들을 다 분리하여 그 기능을 하나씩 밝힌후에야 가능했으나 유전자들의 염기서열이 이미 공개되어가고 있으므로 이 공개된 서열정보로부터 구조분석등을 통해 같은 기능을 할 것으로 예측되는 유전자들을 골라 예측되는 기능연구를 곧 시도할 수 있게 되므로 지금까지 밝혀지지 않는 유전자들의 기능연구라 한층 빨라질 것이다. 이를 위해 우리는 유전자 구조로부터 어떤 기능을 가지는가를 prediction할 수 있는 능력을 갖추어야 한다. 즉, 구조생물학분야의 기술이 훨씬 발전되어야 할 것이다. 현재 우리나라는 이 분야에서 탁월한 연구자들이 비교적 많다는 의견들이어서 집중된 연구비 지원을 통해 우리가 전세계에서 가장 잘 할 수 있는 부분인 이 분야 연구를 적극 추진해야 할 것이다. 셋째, DNA chip기술 등 다량의 유전자를 한꺼번에 분석하여 그 기능을 밝혀 독자성을 유지하려면 우리만이 가질 수 있는 유전자 자원의 수집이 필요하다. 지금까지 한 두개의 유전자수준의 연구일 때는 어떠한 개체로부터 분리하여 연구를 하여도 상관없이 없었다. 한 예로 뇌에서 발현되는 한 유전자를 분리하기 위하여 뇌는 cDNA library를 사서 이로부터 원하는 유전자를 분리하여 연구할 수 있었다. 그러나 이제부터는 뇌 cDNA library라도 서양인이나 동양인으로부터 만든 cDNA library가 다를 수 있음이 충분히 반영되므로 연구가 달라질 수 있다. 즉, 서양인과 동양인의 유전체차이로부터 오는 유전자발현의 차이를 충분히 밝혀낼 수 있는 시대가 되었으므로 같은 유전자라도 서양인과 동양인의 유전자변이에 따른 유전자의 기능을 달라질 수 있으므로 연구하는 유전자의 대상을 구분해야 할 필요가 있게 된다. 과거와 같이 주로 서양인의 유전자를 이용하여 그 서열을 밝히고 이들의 기능을 밝혔지만 21세기에는 각 개체안의 유전적 차이를 밝힐 수 있는 시대가 되므로 전세계인종에 따라 그 유전자원의 확보를 통해 비교유전학이 가능하다. 그러므로 각 인종에 빈발하는 유전적질병등을 연구하려면 그 인종의 유전자를 확보하여 타인종과 비교연구를 해야 훨씬 효과적이므로 우리도 우리나라 사람의 유전자원 확보를 해야 우리나라 사람 나아가 서는 동양인에 유전적 특징에 대한 연구가 가능할 것이다.