

### 遺傳工學의 方法論

李 平 佑 · 尹 京 河 · \*李 世 永

(高麗大學校 理工大學 生物學科 · \*原子力研究所 分子生物學 研究室)

### Methodology of Genetic Engineering

LEE, Pyung Woo, Kyung Ha YOON, and \*Sae Young LEE

(Dept. of Biology, Korea University, \*Molecular Biology Division, Atomic Energy Research Institute)

#### 序 論

Genetic engineering 즉 遺傳工學이라 하면 간단히 定義하여 生物體가 원래 갖고 있는 遺傳子를 人工의으로 變異를 시키거나 또는 그 生物體엔 원래 없었던 새로운 遺傳子(다른 種의 遺傳子나 재조합 DNA분자(recombinant DNA molecule) 내지는 人工合成遺傳子(artificial gene)등)를 넣어 주므로써 새로운 遺傳子의 發見을 誘導하여 人類生活의 向上과 福祉에 利用하고자 하는 學問의 한 分野라고 말할 수 있다.

여기서 工學이라면 多少 生疎하게 느껴질 지 모르나 이는 어떤 對像의 加工 내지는 새로운 造立이라는 意味에서의 工學의 一般的인 方法과 類似하다는 뜻으로 붙여진 것 외에는 별다른 意味는 없다.

이 分野에 關한 研究는 1950年代 以後부터 發展하기 시작하여 最近 幾年間에 이르러서는 이 方面의 研究가 全世界의으로 매우 活潑히 進行되고 있으며, 너무나 急速한 發展으로 因해 이 分野의 研究가 人類에게 有益한 것 이상으로 또한 지극히 危險스러운 點들을 多分히 內包하고 있으므로, 어떤 경우 人類에 끼칠지 모르는 害毒을 憂慮한 學界의 一角에서는 一部 實驗의 中止 내지는 制限을 呼訴하기까지 이르게 되었다. 또한 美國의 경우 植物의 育種 面에 있어서 機械的인 收穫이 可能한, 楮질이 단단한 tomato의 育種에만 執着한 結果 맛이 떨어지게 되었던 것처럼, 營養, 맛, 毒素生成 등을 考慮에

넣지 않고 한 가지의 表現형(phenotype)만 追求함으로써 惹起되는 미처 豫想 못한 結果 들로 因해 FDA에서도 育種에서의 規制가 必要함을 認定하기에 이르렀다(Miller, 1974).

微生物 遺傳子의 人爲的 再配置(rearrangement)로부터 시작하여 生物學의 活性이 있는 再組合DNA분자(recombinant DNA molecule, Cohen, 1973; Chang, 1974)와 더 나아가 人工合成遺傳子 (artificial gene, Maugh, 1973)까지 登場하게 된 지금에 와서는, 細菌細胞에서 抗生物質을 大量으로 生産 한다는가 insulin遺傳子 내지는 silk遺傳子의 插入으로 細菌細胞에서 insulin과 silk 蛋白質을 값싸게 大量으로 生産하고자 하는 試圖(Robertson, 1974) 그리고 植物細胞에 窒素固定遺傳子(nif gene)를 넣어 주어서 스스로 窒素를 固定케 하거나, *E. coli* 같은 細菌細胞에 또한 이 遺傳子를 넣어 주므로써 實驗室에서 간단히 低廉하게 窒素化合物을 生産한다는가(Shanmugam, 1975), 나아가서 不治의 遺傳病을 治療함에 있어 잘못된 遺傳子를 除去하고 새로운 合成遺傳子로 代置하는 수 많은 일들이 이제 過去 空想科學小說 素材의 範疇를 벗어나 하나 하나 實現 可能性 있는 것으로 人類 앞에 擡頭되어 그 實現의 歸趨가 注目되고 있는 것이다.

그러면 이 같은 有益한 結果를 이끌어 내기 위해서 어떤 方法으로 既存의 遺傳子를 變異시키거나 새로운 遺傳子를 插入시킬 수 있는가?

이에는 現在 크게 2가지 方法의 次元에서 考慮되고 있다. 즉 하나는 突然變異(mutation)를 통한 既存의 遺傳子를 變異시켜 새로운 形質을 갖는 個體를 얻는 方法이고, 또 다른 하나는 재조합(recombination)을 통한 새로운 遺傳子가 挿入된 전혀 새로운 形質의 個體를 만드는 方法이다.

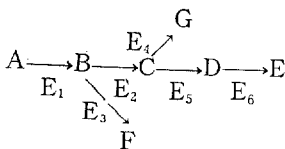
遺傳工學의 方法論

1. 突然變異를 통한 遺傳工學

이 方法은 既存하는 遺傳子로 하여금 紫外線, 化學物質, 放射線 등 여러가지 方法으로 變異를 誘發시키므로서 이에 따른 새로운 遺傳子の 發現을 期待하는 것이다. 여기에는 變異誘發部位 및 性質에 따라 regulatory block, metabolic block, structural gene mutation, gene duplication 現象 등 몇가지 範疇로 나누어 생각할 수 있다.

1) Regulatory block : 이는 조절유전자(control gene)의 機能을 不活性化 시키므로서 繼續적인 多量の 遺傳子產物(gene product)를 얻는 方法이다. 즉, 作動遺傳子(operator gene)에 變異를 일으켜 repressor와의 結合을 못하게 하므로써, 繼續적인 轉寫(transcription)의 結果로 많은 產物(product)를 얻거나, promotor system의 機能(DNA dependant RNA polymerase가 promotor gene部位에 結合함으로써 轉寫가 시작된다)을 強化시킴으로써 效果的인 轉寫을 誘發하는, 소위 efficient promotor, 그리고 constitutive mutation 즉 調節遺傳子(regulator gene)를 不活性化시키므로써 repressor의 合成을 沮止시켜 誘導酵素(inducible enzyme)를 繼續蓄積시키는 方法등이다.

2) Metabolic block : 어떤 微生物의 代謝 經路가



라고 假定할 경우 이 때 各 段階마다 關與하는 酵素를 E<sub>1</sub>.....E<sub>6</sub>라 하고, 必要로 하는 產物은 D인 경우 E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>5</sub>의 酵素活性을 抑制시키므로서 즉 metabolic block를 통해 中間產物 D의 蓄積을 誘發할 수 있으며, 이 같은 論理는 實際로 아미노酸, sodium glutamate의 製造工程등에 利用되고 있다.

3) Structural gene mutation : 構造遺傳子에 變異를 誘發시켜 thermo-stable enzyme 같은 전혀 새로운 性質의 단백질을 生産케 한다든지 酵素의 特性(specificity)를 變化시키는 方法등이 여기에 屬한다.

4) Gene duplication : 生體는 特定한 遺傳子를 많이 必要로 하는 環境條件에서는 그 遺傳子들이 선택적으로 많이 複製되어 直列로 배열하는 遺傳子 重複 現象(gene redundancy)을 보인다. 例를 들어 未受精卵(oocyte)은 受精時 多量の 蛋白質 合成을 爲해 ribosome의 合成이 多量 要求되므로 많은 rRNA gene의 重複 配列을 보이며, 또한 生體內의 수많은 다른 重複 遺傳子(redundant gene)의 存在는 이같은 結果의 所産일 것으로 생각된다. 實際로 pentose metabolism에서 重要한 役割을 하는 ribitol dehydrogenase의 合成은 이같은 遺傳子 複製 現象을 利用하여 15倍 以上の 增加를 보였다는 報告(Rigby, 1974)가 있다.

이와같은 遺傳子 變異를 통한 遺傳工學은 日本 等地에서 特히 植物의 育種 및 酵素, 抗生物質 生産이 優秀한 優良菌株의 選定에 많이 利用되고 있으며, 우리나라의 경우 많은 外貨를 들여 이같은 菌株들을 輸入하고 있는 實情이다.

2. 再組合(recombination)을 통한 遺傳工學

이 方法은, 前述한 바와 같은 突然變異에 依한 既存 遺傳子の 變異誘發이 아닌, 接合(conjugation), 形質轉換(transformation), 形質導入(transduction) 등을 통해 그 個體로서는 전혀 새로운 遺傳子를 도입시켜 새로 도입된 遺傳子가 發現(expression) 되도록 誘導하는 方法인 것이다. 이에 새

로 插入(insert)하기 爲한 遺傳子로는 抗生物質 生産 遺傳子를 비롯하여 前述한 insulin遺傳子, *nif* 遺傳子 등 自然界에 存在하는 遺傳子 外에도 再組合 DNA 分子(recombinant DNA molecule), 人工合成 遺傳子(artificial gene)등 一次 加工된 遺傳子들이 包含될 수 있다.

1) 接合(conjugation)에 依한 方法: 自然界에서, 細菌 特히 *E. coli*는 接合(conjugation)에 依해 供與遺傳子(donor gene) 또는 plasmid가 sex pili를 통해 受領細胞(recipient cell)로 傳達됨은 잘 알려져 있다.

이같은 方法을 통해 抗生物質을 生産하는 plasmid나 窒素를 固定하는 plasmid를 한 細菌에서 다른 細菌으로 도입하므로써 그 細菌에게 抗生物質의 生産과 窒素固定能을 附與할 수 있다. 예를 들어 서로 類緣關係에 있는 *K. pneumoniae*와 *E. coli*를 mating 하여 *K. pneumoniae*의 *nif* 遺傳子를 *E. coli*의 plasmid로 傳達시키면 covalently closed circular molecule로서 存在하게 되고, 이는 R factor나 sex pili를 만들 수 있는 helper가 있다면 이 *nif* plasmid는 쉽게 接合(conjugation)에 依해 다른 細胞로 傳達될 수 있다는 것이다(Cannon, 1974). 또한 *E. coli*의 F-factor는 sex pili를 包含하는 完全한 sex factor의 遺傳子이므로, F nitrogen-fixing donor로부터 *nif*-recipient로 接合에 依해 *nif* 遺傳子을 傳達할 수 있다.

이같은 F factor와 같은 episome은 窒素를 固定하는 生物의 遺傳的 分析(genetic analysis)을 爲한 새로운 道具로서도 興味있는 것이라 할 것이다.

*nif* 遺傳子에 關한 研究(Hardy, 1975)는 窒素肥料의 化學的 合成工程에 莫大한 經費가 所要되므로, 뿌리혹박테리아(root nodule bacteria)에 窒素固定能을 附與하는 遺傳子, 即 nitrogenase를 code하는 *nif* 遺傳子를 다른 細菌이나 植物에 옮겨 주어 보다 쉽게 窒素化合物을 만들 수 있을 것이

라는 可能性으로 하여 많은 研究의 進陞이 있었고 따라서 그 可育性이 점차 具體化되어 가고 있다.

*K. pneumoniae*에서 *nif* 遺傳子는 histidine operon 近處에서 pluster를 形成하여 存在함이 알려져고(Streicher, 1972), 副次的인 酵素들 그리고 窒素固定에 必要한 단백질 등과 같은 여러가지 調節裝置와 相互關係되어 있으며 이 細菌의 경우 窒素固定은 아주 精巧하게 調節이 되고 있다. 즉 窒素固定의 產物인 ammonium ion( $\text{NH}_4^+$ )은 nitrogenase의 合成을 引導하는 遺傳子에 對하여 repressor로서 役割을 한다. 다시 말해서  $\text{NH}_4^+$ 가 repressor로서, *nif* 作動遺傳子에 關與하여 *nif* 構造遺傳子の 轉寫에 影響을 미쳐 nitrogenase의 合成을 調節하게 된다. 이때 adenylylation enzyme cascade(Ginburg, 1973)로 알려진 酵素系가 중요한 役割을 擔當하게 되는데,  $\text{NH}_4^+$ 의 存在下에서 이 酵素系는 AMP moiety를 glutamine synthetase의 特異 tyrosine 殘基에 附着시켜 glutamine synthetase의 modification를 誘發시키게 되고, 따라서 이 modify된 glutamine synthetase는 *nif* promoter region에 結合하지 못하므로 DNA dependant RNA polymerase와 相互作用하여 *nif* 構造遺傳子が 轉寫되는 機作에 不活性化를 招來하게 된다. 反面  $\text{NH}_4^+$ 가 存在하지 않을 때에는 non-modified glutamine synthetase가 *nif* promoter에 結合하여 DNA dependant RNA polymerase와 더불어 *nif* 構造遺傳子을 活性化시켜 nitrogenase를 生産하게 된다. 여기서 promoter는 現在の operon theory에 따르면 operator region에 屬하게 되며, 이 region은 glutamine synthetase와 아직 同定되지 않은 調節蛋白質을 包含하는 여러 가지 調節 단백질들과 DNA dependant RNA polymerase의 結合部位를 提供하는 役割을 하리라 생각되고 있다.

이처럼 *nif* 遺傳子를 갖고 있지 않은 다른 細菌이나 高等生物에 도입하여 窒素固

定能을 附與코져 試圖함은 前述한 바와 같이 經濟的으로나 産業的으로 매우 重大하고 興味있는 課題임에는 틀림없으나 그 遺傳子를 옮겨주기 위한 對像을 選擇함에 있어 基本的인 "biochemical requirements" 즉 이 遺傳子를 發現하는데 必要的인 附隨的 酵素系나 調節裝置 등 遺傳子의 發現(窒素 固定)을 爲해 必要的인 basic biochemistry의 保有與否를 考慮해야 할 것이다. 그리고 또한 何까지 留意해야 할 點은 어떤 生物體가 窒素를 固定하기 爲해서는 많은 量의 energy가 要求된다는 點이다. 實際로 nitrogenase가 nitrogenous substrate를  $\text{NH}_4^+$ 로 reduce하기 爲해서는 substrate mole 當 15mole의 ATP를 必要로 하며, 이같은 경우는 다른 酵素에선 볼 수 없는 많은 energy 要求量인 것이다. 다시 말해서 窒素固定은 生體自體로 볼 때 크게 利得되는 일이 되지 못하여, 例를 들어 콩科植物의 경우 이 植物에 依해 固定된 炭素 中 32%는 nodule로 移動되고, nodule은 이 炭素 中 45%를 植物의 成長에 必要的인 amino-compound로서 되돌려 주며 나머지 55%는 nodule 自體 成長 및 窒素固定을 爲한 energy를 供給하는데 使用한다. 이런 비싼 代價를 支拂하는 탓으로 왜 가장 高等하다는 植物들이 窒素固定 細菌과 共生關係를 맺는 方向으로 進化를 하지 않았는지에 對한 說明이 될 수 있을지도 모른다.

어쨌든 窒素固定을 爲한 새로운 種의 選

擇에 있어 *E. coli*는 上記한 여러가지 biochemical requirements를 거의 充足시킬수 있으며 이에 必要的인 supporting enzyme들을 拷고루 保有하므로 *nif* 遺傳子의 수령자(recipient)로서 가장 좋은 對像이라 할 수 있다(Table 1) (Shanmugam, 1975).

그러나 植物細胞에 *nif* 遺傳子를 유도하면, 光合成 過程동안 생기는 환원형 ferredoxin(환원제)을 제외하더라도 nitrogenase의 oxygen protection, *nif* 遺傳子의 永久的 保存 및 增殖(replication) 問題등 *E. coli*에 비해 窒素固定을 爲한 生化學的 能力을 더욱 많이 必要로 하므로 *nif* 遺傳子를 植物細胞에서 發現되게 하기 爲한 試圖에 커다란 어려움을 안겨주고 있다.

아무튼 以上과 같은 問題와 關聯지어 nitrogenase 등을 多量으로 合成케 함에 있어 plasmid가 重要的 役割을 할 수 있다. 즉 이와같은 plasmid類의 迅速한 增加를 爲해서는 두 種類의 plasmid를 使用함으로써 可能하게 되는데 그 하나가 drug resistant plasmid(Meynell, 1972)(이 R factor가 sex pili를 만드는 遺傳子들을 갖고 있다)의 使用이다. 이 plasmid에 *nif* 遺傳子 등을 插入함으로써 plasmid가 細胞에서 細胞로 傳播되므로(infectious plasmid) 窒素固定能을 다른 細菌으로 쉽게 供與해 줄 수 있게 될 것이고, 둘째는 non-infectious *nif* plasmid를 갖는 細菌의 경우 細胞內에서 많은 *nif* plasmid가 增殖되도록 할 수 있다. 例

Table 1. Biochemical requirements for nitrogen fixation in different potential recipients of *nif* genes (+, observed; -, not observed)

Requirement	Potential recipient		
	<i>E. coli</i> (microbe)	Chloroplast (plant)	Mitochondria (animal)
Nitrogenase	-	-	-
Reduced ferredoxin or equivalent	+	+	-
ATP	+	+	+
Glutamate synthase pathway of $\text{NH}_4^+$ assimilation	+	-	-
Genetic activator	+	-	-
Oxygen protection	+(anaerobic only)	-	-
Molybdenum	+	+	+

를 들어 *E. coli*의 fast replication plasmid (Col E1)(Cohen, 1973)에 *nif*-DNA를 插入하여 nitrogenase의 合成을 增加시킬 수 있을 것이다. 이는 實際로 Col E1에 tryptophan operon를 插入함으로써 多量の tryptophan enzyme을 生産케 할 수 있음이 證明되었다(Hershfield, 1974). 또한 한 뿌리혹박테리아에 많은 *nif* plasmid가 存在한다는 것은 多量の nitrogenase의 合成을 引導하게 되고, 따라서 보다 많은 窒素固定產物을 얻을 수 있을 것이다.

이처럼 plasmid의 重要性으로 해서 供與 遺傳子(donor gene)을 再組合(recombination)하는 酵素가 缺如된 *rec* mutant를 利用하므로써 供與遺傳子(donor gene)가 plasmid로 남도록 誘導하는 方法이 또한 자주 使用되고 있다.

2) 形質轉換(transformation)에 依한 方法: 一部 研究者들은 새로운 遺傳子の 插入을 爲한 方法으로 形質轉換(transformation)에 依한 方法을 試圖하고 있다.

形質轉換은 *Pneumococcus*(Avery, 1944) 등에서 잘 알려져듯이, naked DNA fragment가 受領細胞(recipient cell)에 直接 받아들여져 受領細胞의 染色體에 統合되거나 plasmid로 存在하는 供與 DNA가 새로이 發現되는 現象이다.

이같은 現象은 細菌細胞(*Pneumococcus*, *Bacillus subtilis*, *Haemophilus*, *E. coli* 등)에서는 可能함이 알려져졌으나 眞核細胞에서는 懷疑的인 생각이 支配的인 것 같다. 그러나 몇몇 學者들에 依해 植物에서 몇가지 成功的인 事例가 報告되고 있다. 예를 들면 Hess(1974.)의 *Petunia*의 꽃색깔의 變化 實驗이라든가 어떤 중요한 物質代謝回路에 缺陷이 있는 生物體를 이 方法으로 矯正시켜 주는 實驗등이 그것이다. 그 밖의 이와 비슷한 많은 實驗 結果들은 전혀 受領細胞(recipient cell)와는 遺傳學的 見地에서 關聯性 없는 生物體에서 由來된 供與 DNA(donor DNA)라는 點에서 注目할만 하며 이때에 特異遺傳子(specific

gene)의 enriched source로서 phage DNA가 자주 使用이 되며(이 경우는 特히 transfection이란 말을 쓴다), 實際로 phage DNA에 依해 生成된 酵素의 存在가 證明되었다(Carlson, 1973). 眞核細胞에서 眞正한 意味의 形質轉換이 可能하다는 것을 確立하기 爲해서는 受領體(recipient organism)內에서 일어나는 變化가 供與DNA(donor DNA)에 依해 支配된다는 事實과 또한 이러한 變化들이 다음 世代로 遺傳된다는 點을 보여 줘야한다. 이와같은 觀點에서 Ledox(1971) 등의 實驗結果는 注目할만 하다. 즉 正常的으로는 thiamine이 있어야만 자랄 수 있는 *Arabidopsis thaliana*가 適合한 細菌 DNA에 依해 thiamine 없이도 자랄 수 있게 되고 이같은 性質은 다음 世代로 遺傳되었다는 것이다. Ledox는 이 때에 分子量이  $10^7$ 以上인 DNA分子가 必要하고 inhibition中에 있는 發酵하지 않은 種子에 DNA solution이 加해져야 한다고 말한다.

아무튼 이같은 結果를 詳細히 解析하기는 아직 때 이른 感이 있지만 여러가지 確認 實驗의 結果들로서 이러한 矯正率(correction frequency)이 너무 높음으로 해서 偶發的인 轉換(spontaneous reversion)으로 說明될 수는 없고 그렇다고 이 植物內에서 細菌酵素의 合成 結果로 規定짓기에는 現在로서는 더욱 調査해야할 點들이 많은 것 같으나, 植物細胞에서는 이같은 것이 確實히 可能한 것으로 알려져지고 있고 또한 動物細胞의 경우는 供與遺傳子(donor gene)가 받아들여졌다는 報告(Aaronson, 1970; Bhargara, 1971; Kumar, 1974 및 Farber 1975)는 많으나 確實한 證據가 不足하므로 단지 可能性만을 示唆하고 있는 實情이다.

3) 形質導入(transduction)에 依한 方法: 새로운 遺傳子를 도입하기 爲해서 主로 phage를 媒介로 使用하는 경우를 들 수 있는데 예를 들면 Edinburg大學의 Murray 등에 依해 主導되고 있는 phage  $\lambda$ 에 哺乳動物의 遺傳子를 도입하는 경우가 그것이다. 즉 phage  $\lambda$ 의 DNA에 哺乳動物의



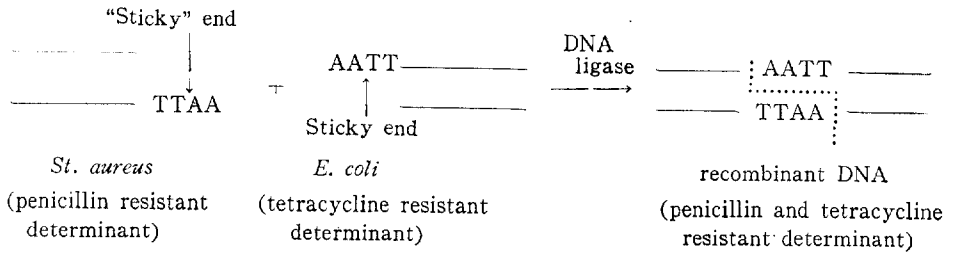


Fig. 2. The synthetic procedure of recombinant DNA molecule.

cyclin resistant plasmid (PSC 101) 및 SV40 (Simian virus 40)에는 Fig. 1과 같은 構造가 각각 한개씩 存在하여서 *St. aureus* 와 *E. coli*의 경우 ECoRI으로 각각의 plasmid를 切斷한 後 DNA ligase의 存在下에서 反應시킴으로써 Fig. 2와 같은 두가지 抗生物質에 抵抗性을 갖는 再組合 plasmid (recombinant plasmid)를 만들 수 있었다.

그러나 이 酵素는 단지 定해진 部位에서 作用하여 DNA strand를 切斷시키기 때문에 Murray가 意圖한 바 目的과 같은 正작 願하는 構造遺傳子(structural gene)만을 집어내기 爲해 使用하기는 곤란하다. 그러나 이같은 目的에 쓰기 爲한 그 外의 다른 部位에서 作用하는 많은 酵素들이 發見되고 있으나 現在로서는 이런 目的에 適合한 酵素들의 發見은 充分하지 못하여 廣範圍하게 適用될 수는 없지만 앞으로 그 利用範圍가 넓어지리라 생각된다.

問題 解決을 爲한 restriction enzyme의 使用 外에도 原始核細胞의 調節遺傳子(control gene)로 하여금 眞核細胞의 構造遺傳子(eukaryotic structural gene)를 發現하도록 modify시킴으로써 그리고 Khorana (1973)의 人工合成遺傳子(artificial gene)의 合成方法에 依한 哺乳動物의 構造遺傳子(mammalian structural gene)의 構造와 같은 遺傳子를 人工의으로 合成하여 細菌DNA에 挿入시키거나 또는 哺乳動物의 m-RNA를 分離한 後 이를 주형(template)로 하여 reverse transcriptase(Temin, 1970; Baltimore, 1970)와 같은 酵素를 利用함으로써 逆으로 DNA를 合成한 後 細菌DNA에 挿

入하여 形質이 發現되도록 할 수도 있을 것이다.

Brian Hartley는 細菌에서 사람에 有用한 酵素를 多量生産하도록 誘導하는 것과 insulin과 같은 哺乳動物호르몬을 만들도록 細菌을 改造하는 것은 分明히 다른 範疇의 것으로 區分되고 있으며, 事實上 細菌의 evolutionary potential에 主眼點을 둔다면 不自然스런 必要性을 細菌에 強要함으로써 다른 酵素나 蛋白質을 生産토록 한다는 것은 매우 힘든 일이라고 言及하고 있다.

Hartley의 경우는 새로운 遺傳子를 挿入함에 依한 새로운 酵素의 合成을 誘發시킴에 있어 phage와 plasmid를 같이 利用하면서 細菌自體의 適應能力(adaptine potential)에 力點을 두며 이 點에 있어서 Murray와 見解를 달리한다. 다시 말하자면 Murray는 細菌으로 하여금 전혀 生疎한 蛋白質을 合成토록 強要하는 反面, Hartley는 細菌 스스로의 適應能力을 일깨워 가며 이에 다른 새로운 蛋白質을 만들도록 誘導해가는 즉 앞서 말한 突然變異를 통한 遺傳工學의 方法에 力點을 두고 있다고 할 수 있다. 예를 들자면 Hartley는 보다 熱에 安定한 酵素를 合成키 爲해 高溫에서 잘 生育하는 菌株에 特定 酵素를 code하는 遺傳子를 挿入시켜서 이 酵素가 多量으로 合成됨으로써 그 菌株이 生活하는데 有利하도록 誘導한다면 이 菌株은 熱에 安定한 酵素를 合成케 된다는 것이다(Robertson, 1974).

生物體에서 일어나는 再組合(recombination)은 homologous region에만 局限되어 일어나는 것이나 이것을 人爲的으로 heterolo-

gous region에서도 可能케 할 수 있다. 즉 bacteriophage Mu-1을 *E. coli*의 genome 어디에나 挿入하여 non-homologous recombination이 일어나게 할 수가 있다.

### 結 論

以上の 여러가지 方法들에 依한 遺傳工學의 將來는 人類社會의 福祉를 爲해 期待되는 바 크지만 前述한 restriction enzyme를 利用하여 各種 再組合된 DNA의 合成이 可能하고 비록 아직 發現은 되지 않는다 할지라도 人工合成遺傳子(artificial gene)까지 合成할 수 있는 지금에서 만약 이같은 技術이 잘못 使用되거나 實驗室에서의 不注意로 因해 해로운 再組合 DNA(recombinant DNA), 예를 들어 *Cl. botulinum*의 독소를 生産하는 遺傳子나 癌을 誘發할 수 있는 遺傳子가 挿入된 *E. coli*가 世上에 퍼져 나갔을 때 생기는 무서운 結果와 같은 Janus의 얼굴을 지니고 있다. 人類의 平和를 爲해 開發된 核 energy가 戰爭家の 손에 依해 무서운 戰爭武器로 化했듯이 現時點에서 이들 또한 生物學的 武器로서의 可恐할만한 可能性은 看過하기 어려운 重大한 問題點을 人類에 안겨준다. 事實上 癌 혹은 毒素을 生産하는 遺傳子나 抗生物質에 抵抗성을 갖게하는 해로운 遺傳子는 且置하고서라도 害가 없는 것 같은 再組合 DNA가 實際 어떤 害를 人類에 입힐지는 아무도 斷言못하며 이 또한 生物學的으로 活性을 갖는 物質이란 點을 감안할 때 그 측지는 짐짓 害가 없는 듯하다 하더라도 世代에서 世代로 傳達되는 過程에서 어떤 異變이 招來될지는 더욱 豫想키 어려운 것이다.

이같은 可恐할만한 結果를 未然에 防止하자는 意圖에서 1973年 Gordon Research Conference on Nucleic acids에서 처음으로 거론되어 一部 先覺者들에 依해 提起된 慎重한 研究 내지는 研究 中止 呼訴(Berg, 1974)는 說得力 있는 것으로 풀이되며 또한 科學 歷史上 科學者 스스로에 依해 研究의 自由와 欲求를 포기하고 中斷코져 하는 이

같은 事例은 醫學에서 人體實驗에 對한 中止를 除外하고는 처음 있는 일인듯 하다 여기서 그들은 다음과 같은 類의 實驗은 慎重히 檢討 내지는 中止하자고 提議하고 있다. 즉 1) bacterial plasmid에 毒素形成 決定部位(toxin forming determinant)나 抗生物質에 저항성을 갖게하는 決定部位(antibiotics resistant determinant)는 introduce 하지 말자는 것과 現在 臨床的으로 使用되는 抗生物質에 抵抗성을 갖는 combination을 包含하는 plasmid를 만들지 말자는 것, 2) 암을 일으키는 virus나 다른 動物性 virus의 DNA를 다른 viral DNA나 plasmid에 연결시키지 말자는 것, 3) 여러 형태의 animal DNA는 RNA 腫瘍 virus들과 共通의 sequence를 包含하기 때문에 細菌의 plasmid DNA나 phage DNA의 動物體의 DNA fragment를 挿入하지 말자는 것 등이다.

어쨌든 이같은 制御는 빠를 수록 좋은 것이며 科學者들이 이룩한 善意의 結果를 無分別한 野心家에 依해 惡用되기를 願치 않는 이상, 이 提議를 이 方面에 研究에 多少 落後된 나라 特別히 유럽의 一部 學者들에 依해 美國의 研究 獨占을 爲한 속셈이라고 曲解하여 받아들여지고 있긴하나 人類社會의 安寧이라는 眼目에서 慎重한 考慮가 있어야될 것이다. 그리하여 철저히 調節된 研究體系 下에서 健全한 思考를 지닌 一部 學者들에 依해 持續的인 研究가 이루어지므로서 밝은 面에서의 利用을 爲해 不斷한 勞力이 傾注되어야 할 것이다. 너무나 複雜하고 어려운 그래서 과연 人間의 힘으로 實現될 수 있을지 疑問視되는 앞으로의 遺傳工學의 研究對象을 놓고 이제 처음 첫 발을 내딛는 段階에서 이같은 警鐘은 오히려 이 分野에 의 올바른 發展을 爲해 좋은 契機가 될 것으로 생각된다.

産業的으로 有用한 物質의 合成에서 遺傳病的 治療까지 여러가지 多難한 問題들이 이 分野의 前道에 解決되어지길 기다리고 있다. 前述한 어두운 面을 不斷히 止揚해가며 學門에 對한 敬虔한 마음가짐으로 精進



해 나감으로서 보다 나은 人類의 將來가 約束될 것이라 생각한다.

本 綜說은 高麗大學校 大學院 生物學科

微生物遺傳學 課目的 term paper를 李世永 博士(한국원자력연구소) 指導下에 綜合하여 編輯한 것 입니다.

### 引 用 文 獻

1. Aaronson, S.A. and M.A. Martin, 1970. Transformation of human cells with different forms of SV40 DNA. *Virology* 42, 848—855.
2. Avery, N.T., C.M. MacLeod, and M. McCarty, 1944. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* type III. *J. Exptl. Med.* 79, 137—158.
3. Baltimore, D., 1970. Viral RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. *Nature* 226, 1209—1211.
4. Berg, P., et al., 1974. Potential biohazards of recombinant DNA molecules. *Science* 185, 303.
5. Bhargava, P.M. and G. Shanmugam, 1971. Uptake of nonviral nucleic acids by mammals. *Prog. Nucleic Acid Res. Molec. Biol.* 11, 103—192.
6. Cannon, F.C., C.K. Kennedy, J.R. Postgate, R.S. Tubbs, and R.A. Dixon, 1975. In symposium on dinitrogen fixation. Ed. by W.E. Newton and C.J. Nynam (Washington state Univ. Press Pullman).
7. Carson, 1973. The use of protoplasts for genetic research. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 70, 598—602.
8. Chang, A.C.Y. and S.N. Cohen, 1974. Genome construction between bacterial species *in vitro*: Replication and expression of *Staphylococcus* plasmid genes in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 71, 1030—1034.
9. Cohen, S.N., A.C.Y. Chang, H. Boyer, and R.B. Helling, 1973. Construction of biologically functional bacterial plasmids *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 70, 3240—3244.
10. Farber, F.E., J.L. Melnick, and J.S. Butel, 1975. Optimal conditions for uptake of exogenous DNA by chinese hamster lung cells deficient in hypoxanthine guanine: phosphoribosyltransferase. *Biochem. Acta* 390, 298—311.
11. Ginsburg, A. and E.R. Stadtman, 1973. In the enzyme of glutamine metabolism. Ed. by S. Prusiner and E.R. Stadtman (Academic Press, New York).
12. Hardy, R.W. F., and U.D. Havelka, 1975. Nitrogen fixation Research: A key to world food. *Science* 188, 633—643.
13. Hedgpeth, J., H.M. Goodman, and H.W. Boyer, 1972. DNA-nucleotide sequence restricted by the RI endonuclease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 69, 3448—3452.
14. Hershfield, V., H.W. Boyer, C. Yanofsky, M. A. Lovett, and D.R. Helinski. *Proc. Natl. Acad. Sci.*
15. Kumar, B. V., G. Medoff, G. Kobayashi, and D. Schlessinger, 1974. Uptake of *Escherichia coli* DNA into HeLa cells enhanced by amphotericin B. *Nature* 250, 323—324.
16. Ledox, and Huart, 1971. Fate of exogenous DNA in *Crabidopsis phaliana*. *Eur. J. Biochem.* 23, 96—108.
17. Maugh, T. H., 1973. A better artificial gene. *Science* 28, 1235
18. Meynell, G. G., 1972. Bacterial plasmids. MacMillan, London.
19. Miller, J., 1974. FAD seeks to regulate genetic manipulation of food crops. *Science* 185, 240—242.
20. Morrow, 1974. Replication and transcription of eukaryotic DNA in *Escherichia coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 71, 1743—1947.

21. Rigby, P.W., B.D. Burleigh, Jr., and B.S. Hartley, 1974. Gene duplication in experimental enzyme evolution. *Nature* 251, 200—204.
22. Robertson, M., 1974. ICI puts money on genetic engineering. *Nature* 18, 564—565.
23. Shanmugam, K. T. and R. C. Valentine, 1975. Molecular biology of nitrogen fixation. *Science* 187, 919—924.
24. Streicher, S. L., E. G. Gurney, R. C. Valentine, 1972. The nitrogen fixation genes. *Nature* 239, 495—499.
25. Temin, H. M. and S. Mizutani, 1970. RNA dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus. *Nature* 226, 1211—1213.