

초고속 대용량 바이오 기술과 이의 화장품연구 활용 방안

이 태 룡

태평양 기술연구원 의약건강연구소

High Throughput Biotechnologies and Their Applications for the Cosmetic Research

Tae Ryong Lee

Pharmaceutical & Health Research Institute, Pacific R & D Center

요약

최근 인간 유전체 사업(Human Genome Project)의 완성과 DNA Microarray , Proteomics, Bioinformatics 등의 초고속, 대용량 처리 바이오기술(High Throughput Biotechnology)의 발전과 함께 생명과학 분야의 연구는 획기적인 변화의 시기를 맞이하게 되었다. 이미 의약품 분야는 이러한 기술을 활용한 연구가 보편화 되어있고 선진 외국 회사들의 화장품연구 또한 이를 활용한 연구가 본격화 되고 있다. 화장품개발에 있어서도 이러한 기술들의 활용이 불가피하게 되었다. 여기서는 이러한 새로운 바이오기술들에 관해 간단히 알아보고 향후 이러한 기술들의 효과적인 화장품개발 관련연구 활용범위와 활용방법에 대하여 알아본다.

1. 바이오기술

바이오기술은 미생물, 동·식물의 생명체가 가지고 있는 유전, 번식, 성장, 자기제어, 물질대사 등의 유용한 기능을 활용하여 보다 나은 가치를 창출하는 기술로 고전적으로 주류, 발효유제품, 발효조미료 등에 사용되는 발효기술, 가축 및 작물의 육종 기술, 생물학적 제제 제조기술 등이 여기에 해당되고 유전자 재조합 기술의 도입(1973년)을 계기로 유전자 재조합 기술 → 유전공학 → 생명공학으로 개념이 확대되어 간염백신, 인체성장 호르몬, 무공해 생물농약 등의 생산을 가능하게 하였다. 이러한 것들 중 유전자 재조합 기술로 제조된 인체성장 호르몬과 일부 효소들은 이미 기능성 화장품의 유효성분으로 활용되고 있다.

2. High Throughput Biotechnology 의 화장품 연구 활용 필요성

위에 나열된 바이오기술들은 고전적 의미의 기술들로 이미 의약품개발과 화장품개발에 광범위하게 활용되고 있다. 최근에는 인간 유전체 사업의 완성과 DNA Microarray 기술의 발전, 질량분석기 관련 기술 발전을 통한 Proteomics 기술의 발전, 그리고 Computer 관련 기술의 발전을 통한 Bioinformatics 기술 발전 등으로 말미암아 바이오 연구가 High Throughput 화 하고 있다. 여기서 High Throughput Biotechnology 란 DNA Microarray 기술을 활용하여 유전자의 발현을 동시에 대량 분석하거나 2 차원 전기영동과 Mass Spectroscopy 혹은 단백질칩을 이용하여 단백질을 동시에 대량 연구하는 기술들과 같이 High Throughput Biotechnologies, 즉 고속도로 대규모의 생물학적 정보를 얻을 수 있는 기술을 의미한다.

최근 기능성 화장품법의 도입과 함께 많은 기능성 화장품들이 시장에 나오고 있음에 따라 화장품에 있어서도 그 추구하는 효과가 더욱 중요하게 되었다. 특히 최근에는 피부와 모발 등에 관한 기초연구의 급진적인 발전과 함께 화장품 원료개발에서도 세포나 동물 수준에서의 원료 검색 뿐만 아니라 High Throughput Screening이 용이하고 특정 기전별로 접근이 가능한 단일 유전자나 단백질 수준에서의 원료 검색 기술의 도입이 요구되고 있다. 따라서 유전자, 단백질 수준의 표적분자의 확보가 매우 중요한데 이러한 유전자, 단백질 수준의 표적분자 규명 연구에도 이러한 High Throughput Biotechnologies가 활용되고 있고 이러한 연구의 결과는 이미 다양한 형태로 경제, 사회, 문화에 큰 영향을 미치고 있다. 특히 생명과학 분야와 밀접한 관계를 가지는 의약과 화장품 산업계는 기존 패러다임의 단순한 수정으로는 극복하기 힘든 큰 변화의 시대를 맞고 있다.

새롭고 우수한 제품의 개발을 위해서는, 각자의 장점을 최대한 활용하면서 동시에 새로운 기술들의 활용가치를 빠르게 분석하고 도입하여 기존의 장점과 접목시키는 것이 중요하다. 따라서 DNA Microarray를 이용한 유전자 대량 분석 기술이나 단백질을 대량 분석할 수 있는 Proteomics 기술과같이 새롭게 대두되어 타 분야에서 이미 활발히 활용되고 있는 기술들을 화장품개발 연구에 활용할 수 있는 방법을 알아볼 필요가 있다. 화장품과 의약품은 그 부가가치나 시장규모에 많은 차이가 있기 때문에 의약품 개발에 활용되는 방법을 그대로 적용할 수는 없다.

3. High Throughput Biotechnologies

High Throughput Biotechnologies는 앞에서 약간 언급된 것과 같이 고속으로 대규모로 Biology 연구를 진행할 수 있는 기술을 의미한다. 여기서는 DNA Microarray, Proteomics, Bioinformatics, 그리고 많은 사람들이 그 개념 이해에 혼란이 있는 Chemical Genomics(Proteomics) 등에 대하여 알아보고 그 활용범위를 알아 보기로 하자.

1) DNA microarray

사람의 유전체는 3×10^9 개의 염기쌍으로 이루어져 있고, 대략 4만개의 유전자를 가지고 있는 것으로 추측된다. 따라서 인간의 몸을 구성하는 모든 세포는 4만개 정도의 똑 같은 유전자들로 이루어져 있다. 이 중 하나의 세포에서 발현되는 유전자, 즉 단백질을 만들어내는 기능성 유전자의 개수는 대략 10,000개 정도일 것으로 추정된다. 즉 40,000개 정도의 유전자 중에서 자기의 특성을 나타내기 위한 약 10,000개의 단백질만을 선택적으로 만들어내고 있으며, 어떤 단백질들을 만드느냐에 따라 그 세포의 기능적 특성이 결정된다는 것이다. 하나의 유전자의 발현 여부가 다른 유전자 (또는 유전자들)의 발현 변화를 유도하고 이들은 또 다른 유전자들의 발현 변화를 유도함으로써 궁극적으로는 전혀 다른 특성을 가진 세포를 만들어 낸다는 뜻이다. 이러한 세포의 유전자 발현 특성은 단지 서로 다른 세포간에서만 나타나는 것이 아니며, 동일한 세포의 병적인 상황에서도 같은 개념이 적용된다. 종래의 생명과학은 이러한 유전자 발현의 변화를 한 번에 많아야 몇 가지 정도 관찰하는 것이 관례였다. 즉 A 유전자의 발현 변화는 B 유전자의 발현 변화를 초래하고 이는 또 다시 C 유전자의 발현 변화를 유도한다는 것을 증명함으로써 유전자 발현 경로와 병리기전을 찾아내는 것이다. 그러나 특정 유전자의 발현 변화에 의한 작용이 하나의 유전자 발현에 국한 되는 것만은 아니며 다양한 유전자의 발현에 관여한다고 생각할 때 이러한 접근은 매우 제한적일 수

밖에 없다. 또 일반적 관점에서 세포의 특성은 특정 단백질 몇 개에 의하여 결정되는 것이 아니라 다양한 단백질들의 특성이 총체적으로 조화를 이룸으로써 결정될 것이라는 생각도 쉽게 해 볼 수 있다. 이러한 이유에서 최근에는 수천 개 ~ 수만 개의 유전자 발현을 일시에 검증할 수 있는 DNA Microarray^{1,2}와 같은 효율적인 유전자 발현 검색 시스템이 개발되었다. DNA Microarray는 많은 수의 cDNA나 Oligonucleotide를 고밀도로 Chip위에 붙여놓은 것이다. DNA Microarray의 활용은 대단위 유전자발현 검색을 통한 질병과 생리현상의 규명 뿐 아니라 매우 광범위한데 약물의 독성 검증 (toxicogenomics)이나 환경위해 생물체의 검증 그리고 신약개발 등에 이미 많은 적용이 이루어지고 있다.

DNA Microarray 관련된 핵심기술은 DNA Microarray 디자인 및 제작 기술과 이로부터 얻어지는 데이터의 해석 기술이다. 전세계적으로 DNA Microarray 기술은 기술적 발전이라는 측면에서 완성 단계에 도달하고 있으며, 관련 서비스를 제공하는 산업군의 규모나, 제약 회사의 R&D 초기 단계에서의 활용도 측면에서 기반 기술화되고 있다고 판단된다. 단, Dermatology 영역에서의 활용은 세계적으로도 이제 시작된 단계로 판단되지만 Novartis Pharma AG는 Psoriasis 치료제인 Pimecrolimus 의 임상 테스트에 7K Macroarray를 활용하고 L'oreal은 마르세이유 피부 질환 연구소와 공동으로 Photo-Protection를 위한 생물학적인 지표와 Suncare Product의 효능 측정을 위한 신규 인자를 검색 하고있다. 국내에서는 21세기 프론티어 사업의 인간 유전체 사업단을 중심으로 기반 기술의 구축이 완료 단계에 진입하고 있고, (주)마크로젠, (주)제노텍 등의 바이오텍 회사가 관련 기술을 제공하고 있다.

DNA Microarray 실험은 그림1에서 보는 바와 같이 실험군과 대조군 사이에서 유전자 발현의 변화를 상대적으로 비교하는데 있으며 이에 따라 일반적으로 2개 군의 RNA를 준비하여야 한다. 준비된 RNA를 한쪽은 Cy-5, 다른 쪽은 Cy-3 Fluorescence Dyes로 Labeling 한 후 Probe 유전자가 찍힌 유리 슬라이드에 Hybridization 을 실시한다. 이를 Confocal Laser Scanner로 Cy-3, Cy-5 영역에서 각기 Scanning하고 읽어진 각각의 이미지를 분석하여 Cy-3와 Cy-5 간의 비교적인 수치를 얻어 해석한다.

2) Proteomics

Proteomics^{3,4}란 단백질을 대량분석 할 수 있는 기술이나 이 기술을 활용한 생물학적 연구를 의미한다.

유전자의 발현 정도의 차이는 최종 단백질의 양 차이와 항상 일치하지는 않는다. 예를 들면 단백질 반감기의 차이에 따라 어떤 단백질은 그 특정 단백질의 mRNA가 모두 없어진 세포나 조직에서도 존재할 수 있다. 그리고 4만개 정도의 인간 유전자에 비해 단백질은 적어도 그 수의 10-20배정도는 된다고 한다. 그리고 인간에게 나타나는 모든 현상은 결국 단백질의 양과 그 작용 등에 의해 조절되는 것이고 DNA Chip기술을 이용한 유전자의 발현 관찰 만으로는 제 현상들을 설명하기는 충분하지 않을 것이다. 결국 DNA Microarray가 차지하고 있는 영역을 Proteomics의 한 분야인 Protein Chip이나 다른 발전된 형태의 단백질 대량 분석 기술이 점차 대체할 것으로 예측된다. 뿐만 아니라 Proteomics를 통하면 DNA Chip으로는 확인할 수 없는 Phosphorylation, Glycosylation과 같은 Posttranslational Modification도 확인할 수 있다. 이러한 이유들로 Proteomics는 여러 가지 생명현상의 원인을 연구하기 우수한 도구일 뿐 아니라 유전자의 기능을 규명하기 위해 Genomics를 보완할 수 있는 이상적인 도구이기도 하다.

Proteomics는 여러 가지 다양한 질병 상태 및 단계 혹은 약물의 처리유무에 따른 변화의 비교를 통하여 직접 신약 개발의 표적 단백질을 검색하는데 사용되거나 Genomics를 통해 얻어진 표적 유전자에 의해 발현되는 단백질의 분석을 통하여 이를 확인하는데 사용되기도 한다. 뿐만 아니라 Proteomics는 신약 개발의 Lead Optimization 단계와 임상 단계에서 효능, 효과, 작용 및 독성평가에도 중요한 도구로 사용된다. 이와 같이 Proteomics는 이미 여러 가지 연구에 사용되는 중요한 기술일 뿐 아니라 지속적인 기술의 향상과 함께 사용 빈도가 점차 증가될 것이다. 결국 유전자가 아니라 단백질을 직접 연구 하는 Proteomics가 더 활용도가 높은 기술로 자리잡을 것이다. 하지만 현재 Proteomics는 비교적 쉽고 잘 확립된 DNA Microarray 기술과는 달리 아직 몇 가지 넘어야 할 장애물이 있기는 하지만 최근 분석 장비와 분석 기술의 빠른 발전에 힘입어 Proteomics 기술이 빠르게 발전하고 있다. 때문에 Proteomics를 통하여 얻을 수 있는 결과의 수준 또한 하루게 다르게 나아지고있다. Proteomics의 기본기술은 Protein Profiling(Identification) 기술, Functional Proteomics 기술, Protein Interaction Map 제작 기술 등이 있다. Protein Profiling 기술은 기본기술 중에서도 핵심기술로 Proteome으로부터 단백질의 분리와 Mass Spectrometry를 이용한 단백질 분석 기술이 주요 내용이다. 세계적으로 계속 빠르게 발전하고 있는 분야로 장비와 분석기술 분야에서 동시에 발전 중이다. 미국, 유럽, 일본이 앞서 있기는 하지만 국내에도 대학과 벤처기업을 중심으로 상당 수준의 기술이 이미 확보된 상태이다. 이 분야의 발전 정도가 Proteomics의 활용 수준을 결정하게 될 것이고 이미 Genomics로부터 얻은 결과의 보완 확인 실험 정도가

아니라 DNA Microarray 실험을 통해서 얻을 수 있는 결과와 비교될 정도 혹은 그 이상 수준의 결과를 얻을 수 있는 정도로 발전해 있다.

Functional Proteomics 기술은 Protein Identification 기술과 기존의 Biology가 접목된 영역으로 Genomics에 의해 얻어진 결과를 확인하는 데에도 유용하게 사용된다. 피부 관련이나 일부 특정 영역의 연구는 아직 좀더 발전이 필요하지만 대체로 국내의 Biology 수행 능력은 상당 부분 이미 세계적인 수준에 도달해 있다.

Protein Interaction Map 제작 기술은 위의 두 가지 기술과 특히 Bioinformatics의 효과적인 접목이 필요한 영역으로 Genomics와 관계없이 독자적으로 진행될 수도 있다. 이 영역의 효과적인 수행이 가능성이 높은 표적분자 후보를 효과적으로 제공하게 된다.

2-1. 2차원 전기영동을 이용한 기술

우선 Proteomics 기술의 기본이라 할 수 있는 2차원 전기영동을 이용한 기술을 살펴보자. 단백질은 구성 아미노산의 수와 그 구성에 따라 분자량과 등전점(Isoelectric Point)이 다르다. 2차원 전기영동은 많은 수의 단백질을 등전점과 분자량을 각각 X와 Y 축으로 하여 2차원 평면상에 펼치는 기술이다. 등전점에 따라 펼치는 방법을 IEF(IsoElectric Focusing), 분자량에 따라 펼치는 방법을 SDS-PAGE(SDS PolyAcrylamide Gel Electrophoresis)라 한다. 이 방법을 이용하여 그림2와 같이 질병상태나 특정한 처리를 해준 Sample로부터 얻어진 Proteome을 Control Sample로부터 얻은 Proteome과 비교를 통하여 Protein 양의 변화를 정량할 수 있고 그림3과 같이 Gel로부터 단백질을 분리해 Proteinase(주로 Trypsin 사용)로 분해한 후 Mass Spectroscopy를 이용하여 Peptide들의 분자량이나 아미노산서열을 얻어 이를 단백질이나 유전자서열 Database에 있는 것과 비교하여 단백질을 확인할 수 있다. 이렇게 Database와의 비교를 통해 단백질을 확인하는 과정은 Mass Spectrometer와 함께 공급되는 소프트웨어로 자동으로 처리된다. 2차원 전기영동은 Proteomics의 가장 보편적이고 핵심적인 기술로 대부분의 Proteome Project에서 Proteome의 분석기술로 선택되고 있다. 하지만 2차원 전기영동이 현재로서는 Proteomics의 가장 강력한 도구임에도 불구하고 몇 가지 한계를 가지고 있다. 첫째, 비록 자동화의 노력을 하고 있기는 하지만 매우 노동 집약적인 기술이다. 둘째 분자량이 너무 크거나 Hydrophobic하거나 너무 Basic한 단백질들은 분석이 어렵다. 그리고 많은 중요한 단백질들은 소량 발현되는데 반해 Gel에 걸 수 있는 단백질의 양은 1mg을 크게 넘지 않기 때문에 소량 발현되는 단백질들의 확인이 어렵다.

2-2. Isotope Coded Affinity Tag(ICAT)을 이용한 기술

2차원 전기영동을 이용한 방법의 문제점을 극복하기 위해 많은 연구진들이 많은 연구를 진행 중인데 그 중에서도 2차원 전기영동 기술이 제공하는 수준이나 그보다 더 나은 결과를 제공할 수 있을 것으로 보이고 2차원 전기영동을 이용한 기술의 문제점을 극복할 수 있는 Isotope Coded Affinity Tag^{5,6}(ICAT, 그림4) 기술을 이용한 Proteomics 기술에 관해 알아 보기로 하자.

그림5에서 보는 바와 같이 두 가지 비교가 필요한 Proteome Samples의 Cysteines에 분자량이 8 차이가 있는 ICAT Reagent들을 각각 붙이고 석어준 후 Proteinase를 이용하여 분해한 후 Biotin Affinity Tag을 이용하여 ICAT Reagent가 붙은 Peptide만 분리한다. 이 과정을 통하여 전체 Peptide의 수를 90% 정도 줄여 이후의 분석을 용이하게 해준다. 그리고 전체 단백질들 중에서 Cysteine이 없는 단백질은 10% 정도 이므로 90% 정도의 단백질들은 각각을 대표할 수 있는 Peptide를 최소한 한 개 이상 가지게 된다. 이렇게 얻어진 Peptide들을 LC-MS/MS(Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectroscopy)를 이용하여 아미노산 서열에 관한 정보를 얻고 그림3에서 설명한 것과 같이 Database와 비교를 통하여 단백질을 확인할 수 있다. 뿐만 아니라 분자량이 8이 차이 나는 Peak들의 비교를 통하여 각각의 단백질들의 정량도 가능하게 된다. 이 방법은 2차원 전기영동을 이용한 방법이 가지는 대부분의 약점을 보완할 수 있지만 Post Translational Modification을 추적하는데 큰 결함이 있다. 하지만 최근에는 이러한 ICAT Reagent를 활용하여 Serine이나 Threonine에 Phosphorylation이 된 단백질만을 분리하여 확인할 수 있는 기술도 보고되었다.^{7,8} 두 방법의 상호 보완적인 활용이 예상된다.

3) 생물정보학(Bioinformatics)

생물정보학은⁹ 생물학, 통계학, 수학, Computer Science, 소프트웨어 공학 등 여러 분야의 학문의 경계에 위치하는 학문이다. Bioscience (생명과학)의 Bio와 정보학을 의미하는 Informatics가 합쳐져서 만들어진 용어로 좁은 의미로는 DNA나 단백질의 서열 및 구조에 관한 정보를 저장, 관리, 이용하고자 하는 분야이고 넓은 의미로는 컴퓨터를 이용하여 생명과학을 연구하는 모든 분야로 생물학적인 자료들로부터 정보를 이끌어 내는 것을 말한다고 할 수 있다. Genomics나 Proteomics와 같이 대량의 정보가 생성되고 이의 처리가 필요한 분야에서는 필수적인 분야이다.

현재의 생물정보학은 이론적인 것을 떠나 부가가치를 부여하는 정보를 생산하는 것에 중점을 두고 있다. 이런 생물정보학의 부가가치에 대한 기대로 말미암아 각국에서

정책적으로 이 분야를 지원하고 있다. 우리는 Genome Project나 Gene Chip 실험 Protein Profiling 등을 통하여 막대한 분량의 생물학적 정보를 확보할 수 있게 되었고 계속적으로 엄청난 양의 정보들이 쏟아져가고 있다. 이러한 정보를 먼저 분석해 내는 일은 막대한 부와 관계된 일이다. 수많은 생명공학, 제약회사들은 생물정보학을 통한 데이터의 수집, 저장, 분석 등에 많은 투자를 하고 있다. 제약과 관련된 회사들이 이와 같이 생물정보학에 많은 관심과 투자를 기울이는 이유는 바로 생물정보학을 이용한 약의 개발은 그 가능성과 비용의 측면에서 과거의 방법보다 훨씬 앞서기 때문이다.

앞에서도 언급한 바와 같이 생물정보학은 여러 가지 학문 분야의 고급지식을 요구한다. 이로 인해 아직 유능한 생물정보학자는 세계적으로 부족하다. 생물정보학 연구의 초기 단계인 지금은 생물학적 지식과 함께 Computer Science와 통계학, 소프트웨어 공학 등의 지식의 중요도가 크지만 이 분야의 발전이 어느 정도 완숙기에 접어들 때에는 결국 생물학적 지식이 핵심적인 지식이 될 것이라 본다. 즉 현재의 노력으로 개발된 소프트웨어의 적절한 활용이 실질적인 생물학 연구에 있어 더욱 중요한 측면이 될 것이다. 따라서 모두가 Bioinformatics의 진행과 관련해 너무 조급해 할 필요는 없다. 단지 향후 전문가들에 의해 개발되어 제공될 소프트웨어들을 이용해 우리가 확보하게 되는 유전자와 단백질에 관한 정보와 우리에게 제공될 정보들을 분석 활용할 수 있을 정도의 지식은 확보해 둘 필요가 있다.

4) Chemical Genomics(Proteomics)

초고속 대용량 처리 바이오기술의 화장품 연구 관련 활용방법을 살펴보기전에 최근 상당히 빈번히 사용되고 있으면서도 그 정의가 모호한 Chemical Genomics라고하는 분야에 대해서 알아보기로 하자.

Chemical Genomics의 첫번째 정의는 Small Molecule의 세포 안에서의 전체적인(-omics) 작용을 연구하는 것이다. Drug 처리 후 Large-Scale Expression Analysis나 Large-Scale Protein Analysis가 여기에 속한다. 즉, Small Molecule를 사용한 Genomics나 Proteomics로 Genomics와 Proteomics의 한 분야라 할 수 있다. 이 정의는 매우 명확하고 혼란의 여지가 없다. 두번째 정의¹⁰는 Harvard대의 Schreiber 그룹을 중심으로 사용되는 것으로 많은 사람들을 혼란스럽게 하는 주범이다. Genetics의 Genome-Wide Scale의 확장된 연구가 Genomics인 것처럼 Chemical Genetics¹¹의 Genome-Wide Scale의 확장된 연구가 Chemical Genomics라는 것이다. 여기서 Chemical Genetics는 Genetic Intervention이 아니라 Small Molecule Intervention에 의한 Biological Process의 연구를 의미한다. 결국 Chemical Genetics가

-omics라는 꼬리표를 얻기 위해서는 one-by-one 이나 case-by-case가 아니라 무언가 큰 규모의 체계적인 연구 방법이 필요하다. 이를 위해서는, Chemical Genetics에 있어서는 Small Molecule이 Genetics의 Gene Mutation를 대신하므로, 세포 안에서 어떤 Gene이나 Protein의 기능을 조절하는 Small Molecule을 Design 하는 방법이나 혹은 다양한 성질의 다수의 Compound Library를 준비하고 Screen할 수 있는 방법이 필요하다고 한다. 하지만 여기서 Small Molecule을 Design 하는 방법은 신약개발에서 소위 말하는 Rational Drug Design과 같은 일로 Chemical Genomics라는 또 다른 이름을 붙여 혼란스럽게 하는 것은 정당하지 않은 것 같다. 그리고 그림6은 Small Molecule Library를 준비하고 Screening 하는 방법에 대하여 나타내고 있다. 이 경우 분리된 단백질을 이용한 검색은 기존의 신약 개발에서 특정 단백질 Target을 이용하여 Lead를 검색하는 것과 전혀 차이가 없다. 세포전체나 단백질전체 혹은 Multicellular Organism을 대상으로 하는 Screening의 경우도 기존의 Library Screening에서 빈번히 활용되어온 기술이다. 또 다시 이러한 기술들을 Chemical Genomics라는 새로운 이름을 억지로 붙여 첫번째 정의와 혼돈되게 하는 것은 바람직하지 않다고 여겨진다. 하여간 질병 Phenotype이나 세포, 단백질 전체를 이용한 Screening System에서 바람직한 변화를 주는 Small Molecule을 Chemical Library에서 검색하여 이를 이용하여 Target Molecule를 찾아나가는 일련의 절차들이 두번째 정의에 따른 Chemical Genomics의 한 분야라 한다. 이러한 일련의 절차들이 Chemical Genomics라 하는 이름으로 불러 첫번째 정의와 혼란을 일으키는 것은 바람직하지 않지만 새로운 표적분자를 찾아가는 한가지 방법임에는 틀림이 없다.

4. High Throughput Biotechnology의 화장품연구 활용방안

화장품연구에는 이미 다양한 바이오기술들이 활용되어 왔다. 바이오 원료 개발에서부터 원료와 화장품의 효능, 안전성, 독성평가 그리고 피부진단에 이르기까지 다양한 영역에 다양한 바이오기술들이 활용되고 있다. 하지만 최근 Proteomics와 DNA Microarray, Bioinformatics 등의 High Throughput Biotechnology의 발전과 거대 제약회사들에 의한 이러한 기술들의 신약개발에 활용 그리고 기능성 화장품의 도입 등의 이유로 이러한 기술들의 화장품연구 활용은 이미 당연시 되고 있다. 대부분의 국내 화장품회사들은 세포나 동물 수준에서의 원료 검색 기술에는 비교적 강점을 가지고 있으나, 유전자, 단백질 수준의 연구나 Microarray나 Proteomics와 같은 대규모 기능 연구 기술에 있어서는 취약하다. 특히 신원료 검색의 표적 유전자나 표적 단백질의 설정을 대부분 보고된 기존 문헌에 근거하기 때문에 고유한 기초개념 확보와 신원료개발에

있어서 차별화를 추구하는데 한계를 가지고 있다. 따라서 확실한 차별화의 길은 각자만이 가질 수 있는 고유한 표적분자를 이용한 원료를 개발하는 것이다. 그러나 미국이나 유럽, 일본 등의 몇몇 거대 화장품 회사라면 모르지만 매출액에서나 연구력에서나 비교적 그 규모가 작은 국내의 화장품업계로서는 이러한 신약/신원료 개발의 초기 단계인 표적분자의 확보를 위해 활용되고 있는 High Throughput Biotechnologies를 단기간에 내부적으로 구축하고자 하는 노력은, 예산, 시간적인 측면에서 합리적이라고 판단되지 않는다. 따라서 약간은 다른 접근 방법이 필요하다. 예를 들어 우선은 국내의 선진 연구자와의 네트워크를 통해 이미 잘 구축된 기술의 신속한 활용이 현재로서는 더 바람직하고 점차 일의 진행과 함께 판단하여 내부적으로 필요수준의 기술을 구축하는 것이 효과적이다. 선진 경쟁사의 경우 이미 세포나 동물 수준에서의 세분화된 유전자, 단백질 기능 연구 기술은 충분히 축적한 상태이고, 이를 바탕으로 Microarray나 Proteomics와 같은 대량 발굴 기술의 도입을 자체적으로 진행시키거나, 대학 연구자에 대한 지원을 확대하여 신기술을 확보하는 방향으로 접근하고 있다. 현재로서는 시작 단계이므로 경쟁사와 비교하여 유전자, 단백질의 대규모 기능연구 기술에 대한 접근 정도가 크게 뒤쳐 있지는 않기 때문에 앞으로의 효과적인 연구진행에 따라 상황은 언제라도 바꿀 수 있다.

향후 DNA Microarray, Protein chip, Proteomics(특히 High Throughput Protein Profiling 기술) 등은 현재의 ELISA 기술과 같이 생물학과 관련된 모든 연구 개발 프로세스에 활용되는 기반 기술로서 자리를 잡을 것이고, 화장품개발에 있어서도 원료개발, 효능평가, 안전성평가, 독성평가 피부진단 등의 영역에 활용되리라는 것도 자명하다. 앞에서도 언급한 바와 같이 이러한 원료개발, 효능평가, 안전성평가, 독성평가 피부진단 등에 활용될 모든 High Throughput Biotechnologies를 화장품산업 자체에서 직접 개발 확보하여 연구를 진행하면 좋겠지만 이는 현실적으로 합리적이지 못하고 너무 많은 시간과 자원의 중복 투자가 될 것이다. 하지만 대학이나 관련 바이오산업에서 활발한 연구를 통하여 곧 특정 연구에 적합하도록 세분화된 형태로 기술과 서비스를 제공하게 될 것이다. 따라서 화장품산업 내부에도 최소한 이러한 세분화된 기술과 서비스들이 제공될 때 이를 활용할 수 있는 기술 수준에는 도달해 있어야 한다. 즉, 원료개발, 효능평가, 안전성평가, 독성평가 피부진단 등과 관련된 연구를 위해 개발되어 제공되는 DNA Microarray나 Protein Chip 등과 같은 BioChip이나 Protein Profiling 정보를 효과적으로 활용하기 위해 이러한 Biochip들이나 Proteomics 기술을 이용해 유전자나 단백질의 변화를 관찰하는 실험 정도는 진행할 수 있는 기술 수준을 내부에 축적할 필요가 있다. 그러면 어떻게

효과적으로 이러한 기술의 축적을 이룰 수 있을 것인가? 역설적이지만 이는 이러한 기술들을 이용한 연구의 진행을 통하여 가장 효과적으로 실현할 수 있다. 결국 이러한 새로운 기술을 이용한 연구의 진행이 기술축척의 첩경이라는 이야기이다. 그러면 어떻게 초기에 필요 이상의 과도한 투자를 피하여 효과적으로 이러한 새로운 기술들을 이용한 연구를 진행할 것인가? 앞서서도 언급한 바와 같이 기능성 화장품의 도입으로 화장품의 효능과 안전성 등이 무엇보다 중요한 것이 되었고 이를 위해서는 기존의 원료 검색수준을 넘는 새롭고 특정한 표적분자를 대상으로 한 원료검색이 필요하게 되었고 이러한 새로운 표적분자의 검색은 신약개발 과정 중 신약개발 후보 물질의 확보과정을 간단히 나타낸 그림7의 왼쪽 흐름에서 보는 바와 같이 Genomics와 Proteomics 등의 High Throughput Biotechnology들이 적극적으로 활용되는 영역이다. 하지만 이러한 진행은 선진 제약회사의 신약개발 과정과 같이 많은 기술적 축척과 시간과 자원의 투자가 이루어지는 경우에 가능하고 우리가 취할 수 있는 방법과는 거리가 있을 수도 있다. 그런데 아주 오래 전에 개발되어 사용되고 있는 Aspirin은 진통, 해열 효과가 있다는 사실 때문에 계속 사용되어 오다가 이것이 Cyclooxygenase의 활성을 저해하는 물질이라는 것이 밝혀 졌고 계속된 연구를 통하여 Aspirin과 같은 물질이 가진 문제점인 위장관장해가 적은 물질인 Celecoxib와 같은 약이 개발될 수 있게 되었다. 이처럼 우선 특정한 질병의 Phenotype을 향상시키지만 어떤 특정한 표적분자와 작용하는지 확실치는 않는 물질을 얻는다면 이를 이용하여 특정한 표적분자를 찾고 이 표적분자를 대상으로 지속적인 약물개발을 통하여 신약을 개발할 수 있다. 이러한 과정 중 질병의 Phenotype을 향상시키는 물질을 Chemical Library로부터 검색하는 것은 단순히 Chemical Library의 Screening이기는 하지만 Schreiber 등이 주장하는 Chemical Genomics의 두번째 정의와 일치하는 개념이고 이를 이용하여 표적분자를 찾아나가는 과정은 여러 가지 기술들이 활용될 것이지만 앞에서 언급한 Chemical Genomics(Proteomics)의 첫번째 정의와 같은 실험에 많이 의존하게 될 것이다. 의약품의 경우에는 Aspirin와 같이 효과는 있지만 어떤 표적분자와 작용하는지 모르는 물질이 있는 경우 그 시장 규모의 크기와 부가가치 때문에 많은 연구자들이 집중적인 연구를 통해 그 표적분자를 찾아내었다. 하지만 화장품에 있어서는 이와 달리 각 회사마다 주름살 완화나 미백 등에 확실한 효과는 있지만 표적분자를 모르고 약간의 부작용이 있어서 사용이 불가능한 물질들이 많이 있지만 더 이상의 개발을 포기한 경우들이 많이 있다. 따라서 이러한 물질들을 이용한다면 그림7의 오른쪽 괄호 안의 일 진행 만으로도 표적분자와 개발후보 물질을 동시에 얻을 수 있는 장점이 있다. 이 경우는 이미 효능이 있는 물질이 있는 상태이므로

이들을 처리 후 변화를 살피는 Chemical Genomics와 Chemical Proteomics를 진행하고 기존의 분자생물학 기술을 이용하면 비교적 간단히 새로운 표적분자에 접근할 수 있을 것이다. 이러한 실험의 진행을 위해 DNA Microarray를 이용한 Chemical genomics 실험의 경우는 이미 국내외의 연구자들이 피부 미백과 노화 관련된 많은 수의 유전자들을 확보해 놓은 상태이므로 우선 이들과 공동연구를 통해 진행할 수 있고 여유가 되는 대로 필요기기를 도입하여 부분적인 실험을 내부에서 진행하고, Chemical Proteomics 실험의 경우에는 이미 암과 같은 다른 영역의 연구를 통해 기술을 축적하고 있는 연구자들과 연계하여 진행하면서 점차 2차원 전기영동과 같은 단백질 분리기술과 Image Analysis 기술을 이용한 분석 정도는 내부에 진행할 수 있도록 준비하면 될 것이다. 물론 각자의 상황이나 의지에 따라 어느 정도의 기술을 어느 정도 빠른 기간에 내부의 핵심기술로 정착시킬 것인가는 차이가 있겠지만 지금과 같이 경쟁이 치열하고 급변하는 상황에서는 최소한 이 정도 준비를 하지 않고는 미래를 보장할 수 없을 것이다.

참고문헌

1. Schulze A., and Downward J., *Nat. Cell Biol.*, 2001, 3(8), E190-5.
2. Mills J.C., Roth K.A., Cagan R.L., and Gordon J.L., *Nat. Cell Biol.*, 2001, 3(8), E175-8.
3. Lee K.H., *Trends Biotechnol.* 2001, 19(6), 217-22.
4. Naaby-Hansen S., Waterfield M.D., and Cramer R., *Trends Pharmacol Sci.*, 2001, 22(7), 376-84.
5. Han D.K., Eng J., Zhou H., and Aebersold R., *Nat. Biotechnol.* 2001, 19(10):946-51.
6. Smolka M.B., Zhou H., Purkayastha S., and Aebersold R., *Anal Biochem.* 2001, 297(1):25-31.
7. Oda Y., Nagasu T., and Chait B.T., *Nature Biotechnology*, 2001, 19, 379-382.
8. Goshe M.B., Conrads T.P., Panisko E.A., Angell N.H., Veenstra T.D., and Smith R.D., *Anal Chem.*, 2001, 73(11), 2578-86.
9. Luscombe N.M., Greenbaum D., and Gerstein M., *Methods Inf Med.*, 2001, 40(4), 346-58.
10. Macbeath G., *Genome Biol.*, 2001, 2(6), 1-6.
11. Tallarico J.A., Depew K.M., Pelish H.E., Westwood N.J., Lindsley C.W., Shair M.D., Schreiber S.L., and Foley M.A., *J. Comb. Chem.*, 2001, 3(3), 312-8.

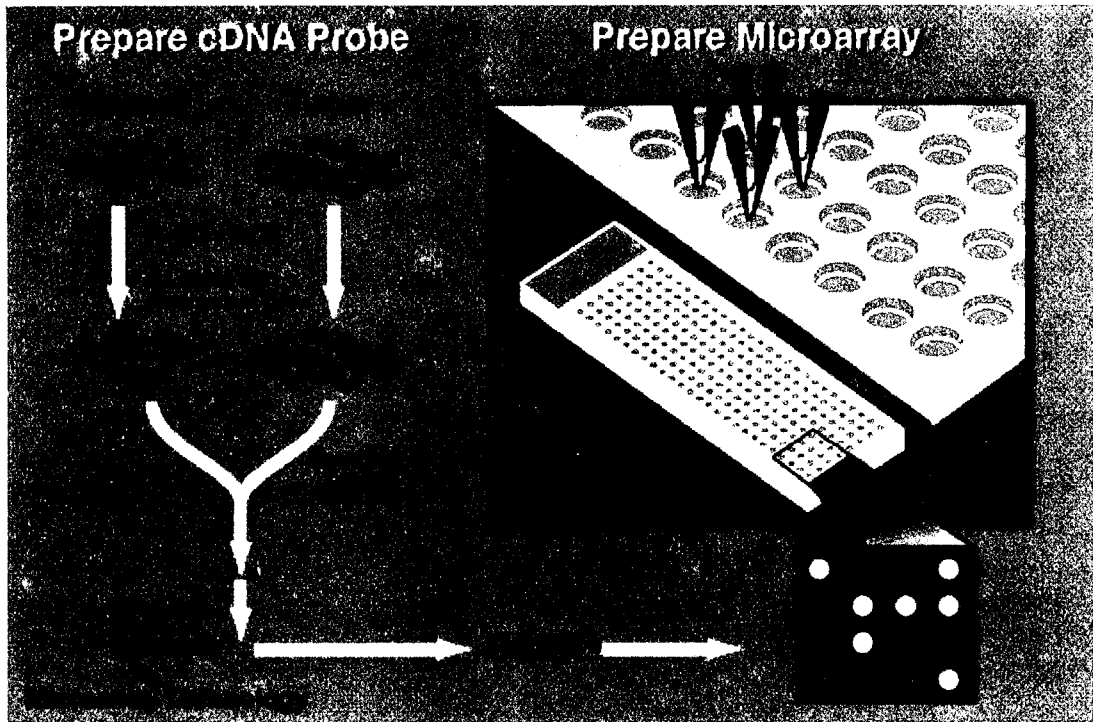


그림1. cDNA Microarray 실험의 개요

Picture from http://www.nhgri.nih.gov/DIR/VIP/Glossary/Illustration/Pdf/microarray_technology.pdf

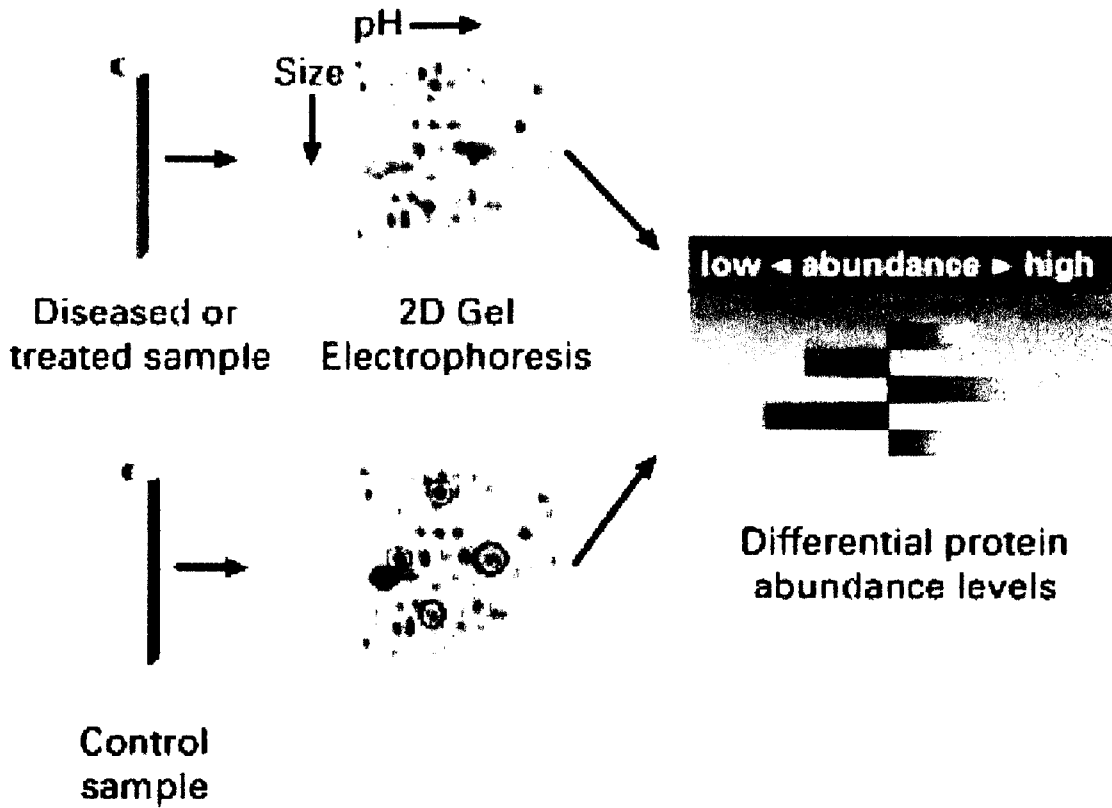


그림2. 2차원 전기영동을 이용한 differential display proteome 분석.

Picture from <http://www.incyte.com/proteomics/tour/analysis.shtml>

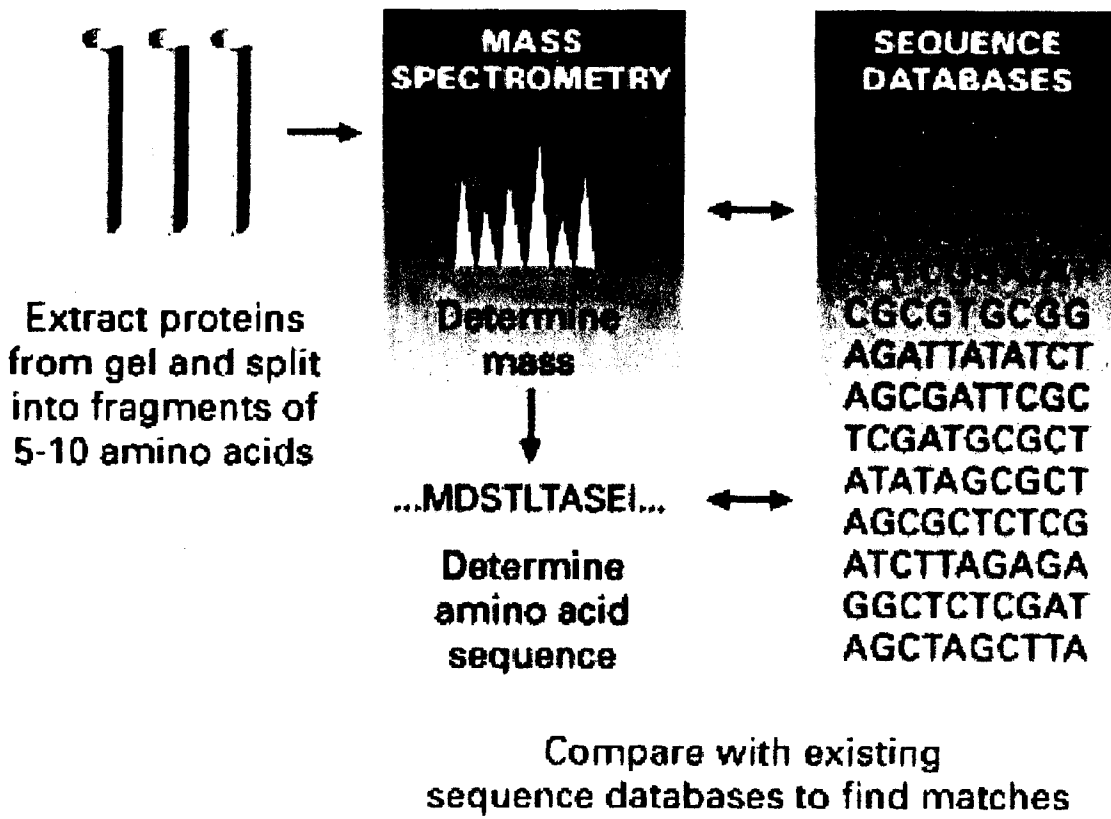


그림3. 2D Gel로부터 분리된 Protein의 확인

Picture from <http://www.incyte.com/proteomics/tour/analysis.shtml>

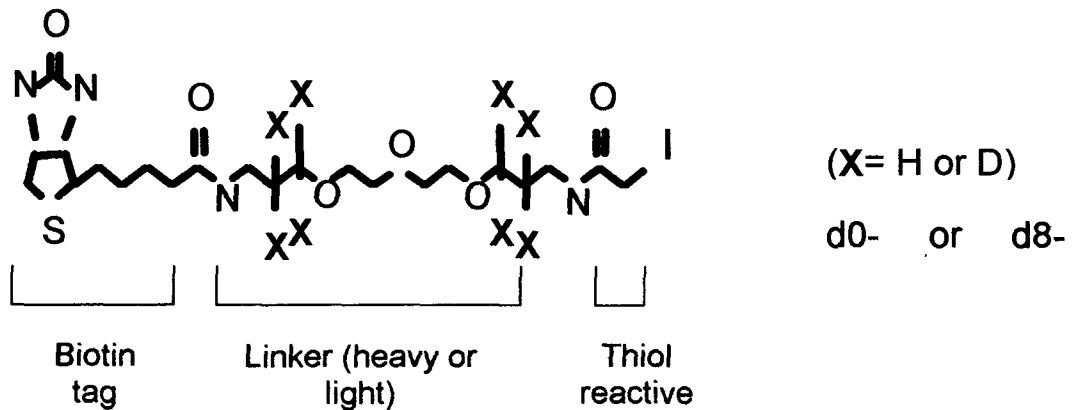


그림4. Isotope Coded Affinity Tag(ICAT) reagents

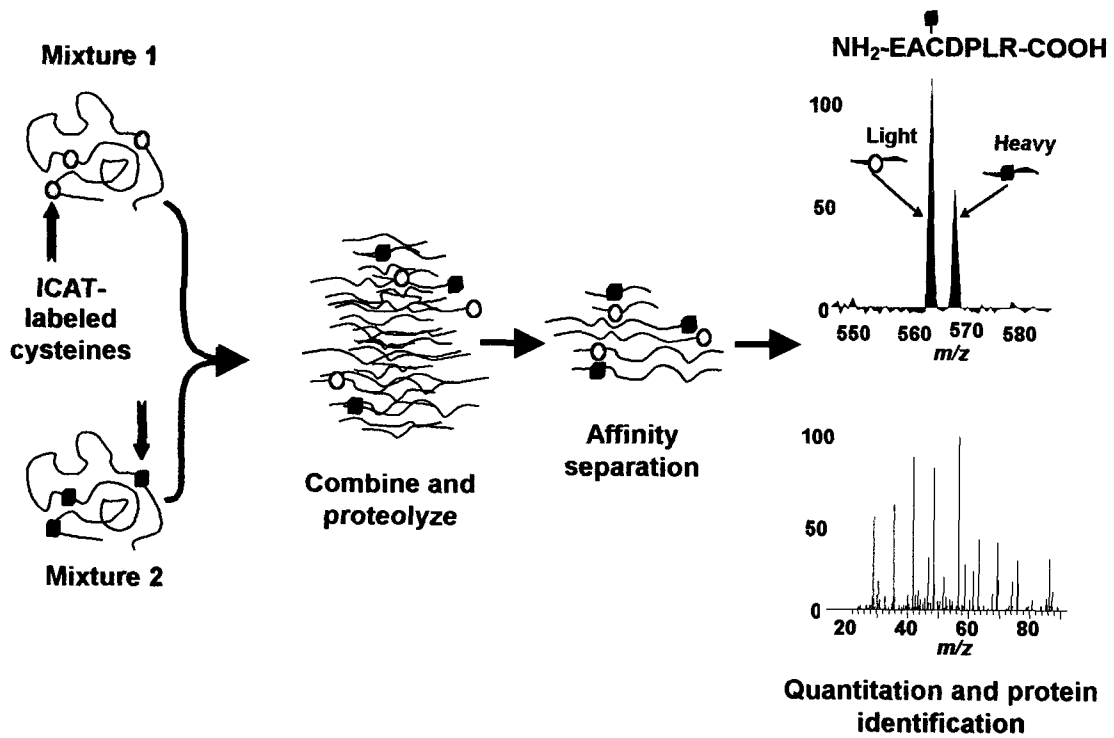


그림 5. ICAT Strategy를 이용한 단백질의 동시 정량과 정성

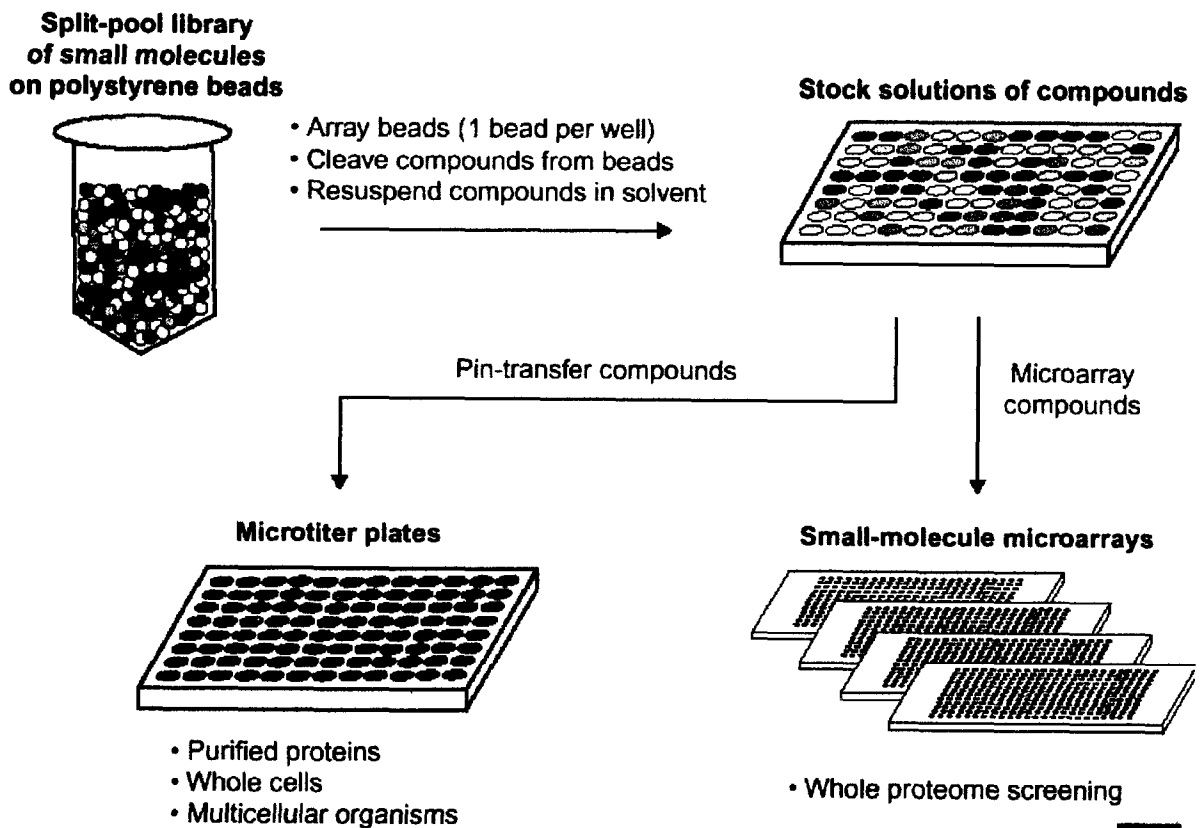


그림 6. Small molecule chemical library와 이의 screening.¹⁰

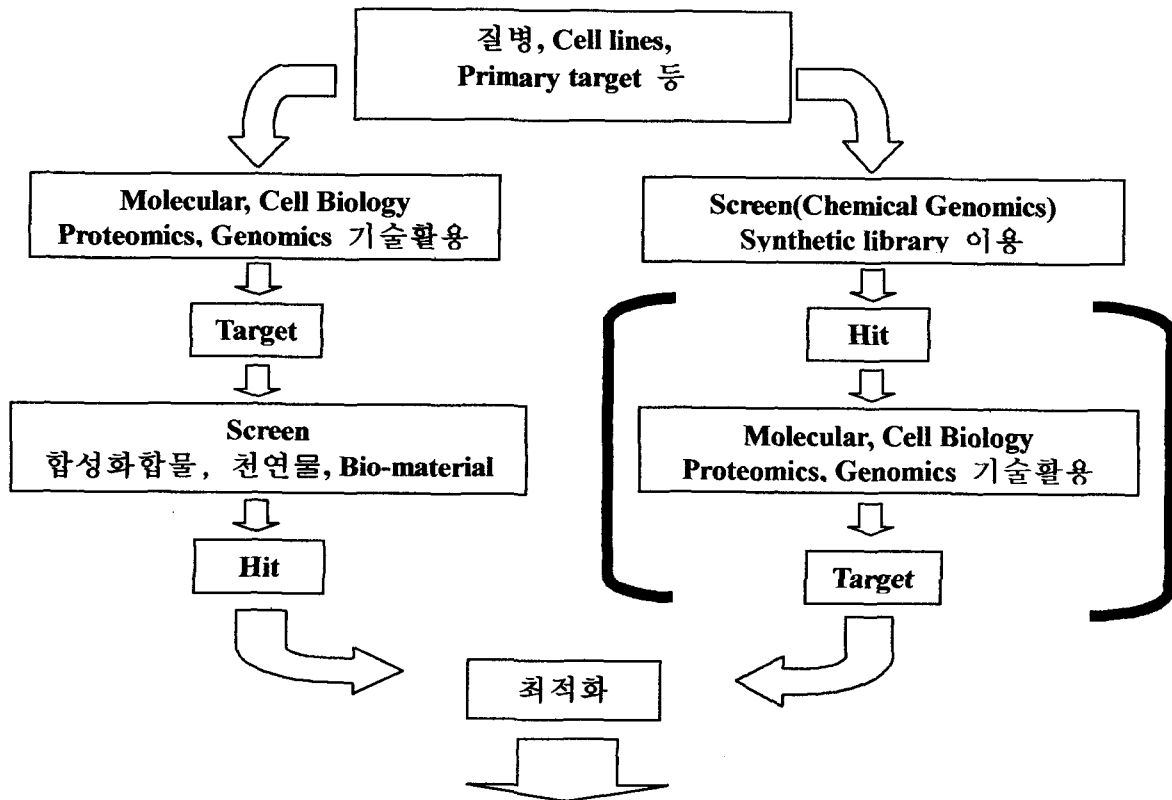


그림7. 신약개발 과정 중 표적분자 발굴과 신약개발 후보물질 확보과정