

꿈의 '신약 공장' 식물

글_양문식 전북대학교 생물과학부 교수 mskyang@chonbuk.ac.kr

몇 년 전 그 유명한 동의보감을 저술한 허준의 일대기가 TV에 방영되어 장안의 화제가 되었던 적이 있다. 그는 병을 앓고 있는 백성들에게 필요한 약을 구하기 위하여 온 산천을 두루 다니며 약초를 찾았다. 허준은 왜 하필 동물이나 곤충과 같은 움직이는 생물이 아닌 식물에서 약을 얻으려 했을까?

식물은 동물과는 다르게 운동 능력이 없어 환경의 변화나 병충해를 피할 수는 없지만 이를 극복할 수 있는 화학 물질을 생성할 수 있는 능력이 있다. 식물세포는 식물체 외부로부터 흡수한 물질을 원료로 하여 복잡한 화학 반응을 거쳐서 약용 물질을 생성한다.

식물 세포에는 고유한 유전자가 있고 이 유전자에 있는 유전 정보에 따라서 효소가 생성되는데, 이것은 약용 물질 생성 반응, 즉 대사 과정의 촉매로서 작용한다. 어찌 보면 식물 세포는 하나의 작은 정밀 화학 공장이라 볼 수 있다.

이런 식물 세포를 잘 이용하면 우리가 필요로 하는 물질을 많이 생산할 수 있지 않을까? 특히 희귀하거나 값이 비싼 물질들, 예를 들면 산삼의 성분이나 암 치료에 이용되는 항암 물질 등을 대량으로 생산할 수

있겠다는 생각을 할 수 있다. 물론 가능한 일이다. 최근에는 식물을 '신약 공장'으로 활용하기 위한 연구와 양산 작업이 본격화되고, 유전자 공학으로 식물에서 인간 질병을 치료할 수 있는 의약품 단백질을 대량으로 생산하게 되었다.

식물체 바이오리액터, 경제성·안전성 탁월

지금까지 치료용 단백질은 미생물이나 동물세포를 이용해 생산해 왔다. 당뇨병에 사용되는 인슐린이나 빈혈치료에 쓰이는 EPO라고 불리는 단백질은 모두 미생물이나 동물세포를 이용해 생산하고 있다. 이러한 세포가 유용 단백질 생산을 위하여 자주 사용되는 가장 큰 이유는 이 세균이나 효모에 대한 충분한 이해가 있고, 이들 세포의 조작을 위한 여러 방법이 잘 발달되어 있기 때문이다. 역으로 생각하면, 이종의 유용 단백질 생산에 식물 발현 체제가 많이 적용되지 못한 이유를 여기에서 찾을 수 있다. 즉, 최근에 이르기까지 식물체 혹은 식물 세포에 대한 이해와 이들을 조작하기 위하여 필요로 하는 방법이 세균이나 효모에 비하여 현저히 부족하였다는 사실이 식물세포를 유용 단백질 생산의 도구로 많이 사용하지 못한 이유라 할 수 있다.

하지만, 분자 생물학의 발달 이후 최근 10여 년간의 연구를 통하여 식물체 및 식물 세포에 대한 이해가 많아지고, 따라서 식물을 조작하기 위한 방법도 많이 확보되게 되었다. 따라서 최근 들어 식물체를

제비동



이종의 유용 단백질 생산을 위한 바이오리액터 (bioreactor, 생물 반응기)로 생각하게 되었으며, 이는 식물세포가 갖는 몇 가지 이점이 알려지기 시작하였기 때문이다.

바이오리액터로서 식물체가 갖는 이점은 생산에 사용되는 비용이 낮아 경제적이며, 유용 물질을 대량 생산하는 것이 상대적으로 쉽고, 수확, 저장, 수송 및 가공 등 이미 잘 확립된 처리 기술이 확보되어 있기 때문이다. 한편, 식물 세포가 유용 단백질 생산을 위한 생물반응기로서 갖는 장점은 단백질을 생산하는데 드는 비용이 매우 저렴하고, 동물세포 배양시에 문제가 될 수 있는 바이러스와 같은 감염의 우려가 없어서 안전성이 확보된다. 다시 말하면 식물체 혹은 식물 세포는 햇빛과 무기염류만 있으면 탄소동화 작용에 의하여 성장할 수 있기 때문에 식물세포를 배양하는데 매우 가격이 저렴하며 만들어진 단백질을 분리, 정제하는데 상대적으로 외래 단백질이 적기 때문에 쉽게 정제할 수 있어서 생산, 정제 및 저장 등 상업적 이용의 가장 큰 관심사인 경제적인 우월성을 확보할 수 있다는 것이 가장 큰 장점이라 할 수 있다.

또한 동물세포 배양에 의하여 외래 단백질을 생산하는 것에 비하여 안전성이 높다. 즉, 동물세포 배양을 이용할 경우 동물 바이러스 등이 오염될 우려가 있기 때문에 매우 조심스러운데 식물의 경우는 이러한 우려가 없다는 장점이 있다.

유전자조작 · 세포배양 기술의 쾌거

단백질은 인간의 생명을 유지시키는 인체내 필수 물질로, 병원체와 싸워 이기는 항체, 체내의 당의 농도를 유지시켜주는 인슐린, 사람의 성장을 조절하는 성장호르몬, 음식의 분해를 촉진시키는 소화효소 등 역시 단백질이다. 이러한 단백질 중에서 질병치료에 필수적인 단백질을 의료용 단백질이라 하며 일반적인 의료용 단백질은 미생물을 이용하여 생산하기도



한다. 그러나 단백질의 특성상 미생물에서 생산하지 못하는 단백질은 사람세포를 비롯한 동물세포배양을 통하여 생산되었으나 높은 생산단가와 2차 감염의 우려 등이 있다.

최근에는 이러한 주요 의료용 단백질을 식물세포에서도 생산하게 되었다. 예를 들어 암에 대한 항체 유전자를 벼 세포에 집어넣어 시험관에서 키워 암 치료용 항체를 만들고, 인체내에서 면역 조절을 하는 hGM-CSF, 생리 조절에 관련된 hIL-12 등의 유전자를 집어넣어 면역 조절 및 생리 조절 단백질들을 만들고 있다. 이러한 의료용 단백질은 식물세포배양을 통하여 대량 생산이 가능하여 정밀 화학제품 및 단백질 등의 생산 비용을 대폭 절감할 수 있고, 동물세포배양을 이용하여 생산된 단백질의 2차 감염을 일으키는 바이러스나 프리온과 같은 병원성 물질의 오염 위험도가 없어 안전성이 매우 높다.

유전공학은 유전자 즉 DNA를 조작하여 우리가 필요로 하는 유전자를 다른 생물체에 옮기고 이렇게 만들어진 새로운 생물체에서 유전자를 발현시켜 원하는 물질 등을 만드는 기술이다. 그러면 유전공학기술을 이용하여 식물 세포 배양에 의한 유용 물질 생산



갈취현

은 어떻게 이루어지는가? 재단사가 옷감을 본에 맞춰 자르고 바느질하여 옷을 만들어 내듯이 유전 공학자는 먼저 인간 유전자 중 필요로 하는 특정 유전자를 잘라낸다. 예를 들어 사람의 면역조절제인 hGM-CSF를 만들어내는 유전자를 사람의 염색체로부터 유전

자를 자르는 가위에 해당하는 제한효소를 이용하여 분리한 후에 유전공학적 방법을 이용하여 식물에서 발현할 수 있도록 가공을 한 후에 식물세포에 도입한다. 도입된 유전자가 정상적으로 발현하는 식물세포를 선발한 후에 식물세포를 미생물과 같이 배양기 안에서 배양하면 사람의 면역조절제인 hGM-CSF가 식물세포 밖으로 분비되므로 간단하게 hGM-CSF만을 분리·정제할 수 있게 된다.

지금까지 hGM-CSF의 생산은 대부분 대장균 같은 미생물을 주로 이용하여 생산하였으며, 식물세포에서는 산업화가 될 수 없을 정도의 극히 미량(150 $\mu\text{g/L}$)만이 생산되었다. 그러나 필자의 연구실에서는 식물세포에서의 단백질을 생산할 때 단백질이 분해되는 근본적인 문제를 해결함으로써 사람 면역 조절 단백질(hGM-CSF)을 기존 기술보다 1천배 가량 생산량을 향상시켜 150~200mg/L의 생산을 이루었으며, 현재 관련 제약회사에서 산업화를 계획하고 있다. 또한, 동물세포에서만 생산이 가능하였던 대장암 치료 항체를 100mg/L의 생산 수율로 항체를 생산하고 있으며, 식물세포에서 생산된 항체가 암세포만을 인식하여 암세포의 성장을 억제시킴을 확인하였고, 인터페론 알파(INF- α), 상피 세포 촉진 단백질(EGF) 등 다양한 의약품 단백질 생산기술의 확립을 위하여 젊

은 연구원들이 오늘도 새벽까지 땀을 흘리고 있다.

락토페린 함유 쌀 출시 기대

현재 의약품 단백질을 식물에서 생산 하려는 연구는 세계 곳곳에서 활발하게 이뤄지고 있으며 식물 세포 배양뿐만 아니라 흙에서 자라는 식물에서 생산하는 연구도 병행되고 있다. 식물에서 약품을 추출하는 과정을 거치지 않고 유전적으로 조작된 식물을 먹기만 하면 질병을 예방할 수 있는 경구용 백신(edible vaccine)들이 현재 임상 실험 단계에 있다. 미국 텍사스의 유전자 공학 업체인 어프라이드 파이토로지스는 락토페린을 생산하는 인간 유전자가 들어가 있는 쌀을 재배하고 있기도 하다. 락토페린은 인체의 모유에 존재하며, 신생아의 면역에 결정적인 역할을 하는 단백질이다. 현재 인간 면역 글로블린을 생산할 경우 동물 세포 배양 방법을 사용하면 g당 1천 달러, 유전자 재조합 소의 우유로부터 약 100달러의 비용이 들지만 식물을 이용하면 50달러 이하의 생산 비용이 들어갈 것으로 전망하고 있다.

세계 생물 산업은 1990~97년에 연 평균 32%로 타 산업에 비하여 높은 성장률을 기록하였고, 시장 규모도 1992년 100억 달러 규모가 2000년에는 1천억 달러, 2025년에는 3천50억 달러 정도의 성장을 보일 것으로 예측된다. 이러한 생명 공학 시장은 현재 60%를 생물 의약이 점유하고 있으며 앞으로도 의약 분야가 시장을 주도할 것으로 예상된다. 현재 의약품 단백질 시장은 주로 외국의 제약회사들에 의하여 독점되어있는 상황이나 상용화할 수 있는 수준의 식물 세포배양을 이용한 의약품 단백질 생산을 위한 첨단 기술을 국내의 연구진들이 최초 개발하여 현재 시험 생산에 들어간 상태다. **ST**



글쓴이는 서울대학교 약학대학 졸업 후 동대학원에서 석사학위를, 미국 루이지애나주립대에서 분자생물학 박사학위를 받았다.