

# Screening과 Culture Collection

연세대학교 식품공학과 미생물공학연구실 교수 柳 洲 鉉

생물공학산업은 보건, 식품, 환경, 농학, 수산, 신소재, 에너지 등 국민생활의 모든 분야에 직결된다. 그 중에서도 식품소재, 의약, 무공해농약 등은 국민보건을 위하여서 중요한 첨단과학분야이다. 우리나라에서도 산업의 발달로 국민소득이 향상되면서 선진국과 같이 생활수준과 영양공급의 향상으로 인하여 평균수명이 연장되면서 노령인구가 증가되어 선진국과 같이 성인병이 문제시 되고 있다. 앞으로 노령인구 즉 성인을 위한 건강복지 문제는 더욱 중요한 국가적 과제가 될 것이다. 대표적인 성인병에는 비만증, 기역상실증(노망), 순환기질환, 암, 충치 등이 있으며 최근 우리나라

도 선진국과 같은 경향으로 따르고 있다(그림 1). 국민의 건강은 국가의 원동력이 되므로 2000년대 국민건강 복지를 중요시 해야하며, 성인병을 비롯한 국민보건 문제의 해결이 필수적이다. 이러한 문제를 해결하기 위해서는 식품소재 및 무공해 농약, 새로운 목적의 가공식품의 개발을 통한 사전 예방적인 대책과, 의약품개발을 통한 사후 대책을 수립해야 할 것이다.

생물공학분야의 독창적인 기술개발을 위해서는 새롭게 이용되는 산업미생물(동·식물 세포)과 신물질의 탐색(Screening)과 산업화가 필요하다. 이러한 중에서도 무엇보다 중요한 것은 우수하고 다양한 균주 확보이다. 우수한 균주의 개발과 확보 없이는 국제사회에서는 물론 국내에서도 생물공학 분야에서의 경쟁은 불가능할 것이다. 즉 작은 시험관 속에 들어 있는 보잘것 없이 보이는 균주 그 자체가 우리 인류에 공헌할 수 있는 귀중한 자원이다. 이 자원은 의약품, 농약, 식품소재 등 새로운 유용물질 생산의 열쇠이다. 이러한 미생물은 흙으로부터 분리되고 분리된 미생물을 이용하여 신물질을 생산하는 Biotechnology가 개발되기만 하면 다른 산업에 비교하여 부가가치가 높은 분야이다.

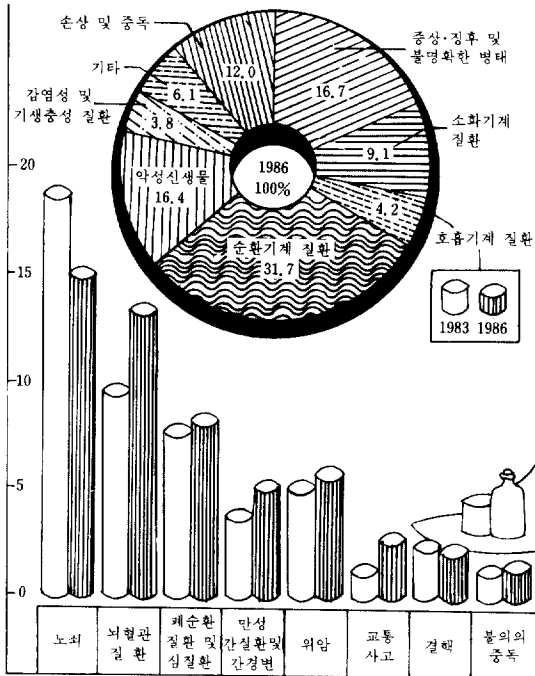
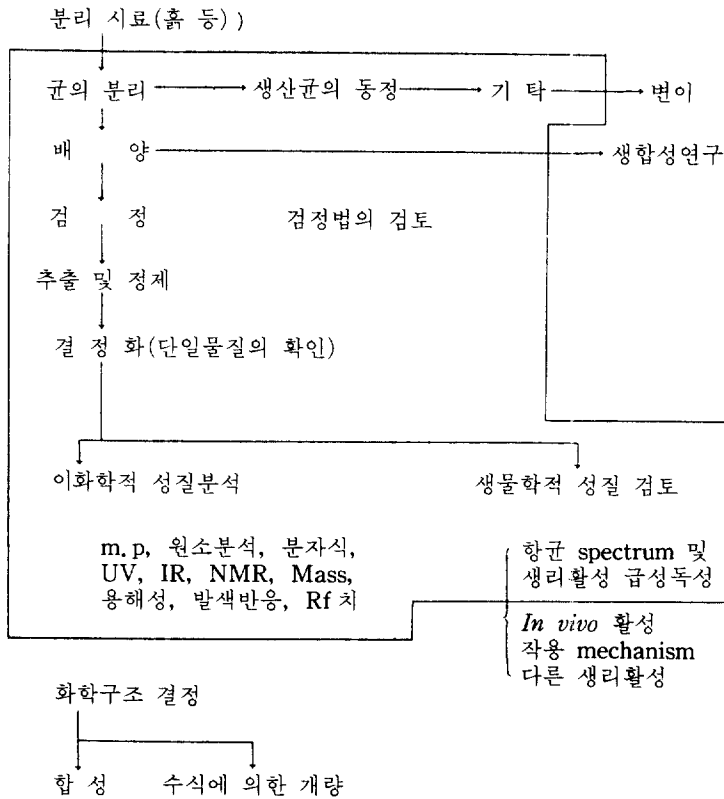


그림 1. 주요 사망원인 구성비(1986) 단위 %.

## 1. 산업미생물의 탐색과 산업화과정

생물공학분야의 독창적인 기술개발을 위해서는 새롭게 이용되는 산업미생물(동·식물 세포) 및 신물질의 탐색과 산업화공정의 연구가 필요하다. 이러한 개발연구 순위와 생리활성 측정법은 목적물질에 따라 다소 다르나, 기본방법은 서로 유사하다.



※   의 안은 특허출원에 필요한 Data

그림 2. 微生物에 의한 新物質 screening 過程과 特許出願.

예를 들어 새로운 항생물질을 미생물에서 찾아 내는 방법의 순위를 자세히 설명하면 그림 2와 같다. 흙으로부터 균을 분리하여 배양하고, 생리화학과 생화학적인 분석법으로 배양액의 항균력을 검정하고, 목적에 맞는 항균력을 나타내는 배양액이 있으면 화학적으로 그의 유효성분을 추출하고 정제한다. 결정화가 되는 것은 여러번 재결정을 되풀이 하여 m.p가 상승하지 않을 때까지 순수화한다. 결정화가 어려운 것은 여러 종류의 용매계에 의하여 Thin Layer Chromatography (TLC)로 한 spot인 것을 확인하여 순수한 것인지를 확인한다.

정제된 순수한 물질에 대해서 m.p, 선광도, 원소분석, 분자량, 분자식, UV, IR, NMR, Mass, 용해성, 발색반응, Rf 치 등의 이·화학적 성질과 항균 spectrum, 급성독성의 생물학적 성질을 분석 조사한다. 이들의 성질과 기준물질의

화학적 성질, 생물학적 성질과 비교하여 새로운 물질인지를 확인한다. 대상물질이 새로운 것이라 생각될 경우에는 생산균을 동정한다. 이상의 연구 결과로부터 새로운 물질로 확인되면 학회에 보고하고, 필요에 따라 보고하기 전에 균주특허, 물질특허, 용도 특허출원도 가능하다. 이 물질에 대하여 더 깊이 연구하려고 하면 화학구조를 해명하고 가능하면 화학합성 혹은 구조를 수식하여 생화학적 성질을 개량하는 것이 일반적이다. 그 외에 배양과정에 있어서의 생합성 또는 항균작용의 기작에 관한 연구도 흥미있는 연구의 대상이다. 그리고 실용적인 것은 각종 실험동물을 사용하여 in vivo 활성 또는 장기투여의 독성시험, 장기안정성 시험 등을 행한다. 이러한 실험결과는 개발을 계속하느냐를 결정하는데 중요한 데이터가 된다.

혹은 항 virus, 항암, 동물 또는 식물에 대한 각종 생리활성작용 등을 관찰하여 예상치 않았던 방

候補化合物의 精密檢査  
Scrutiny of Drug Candidates

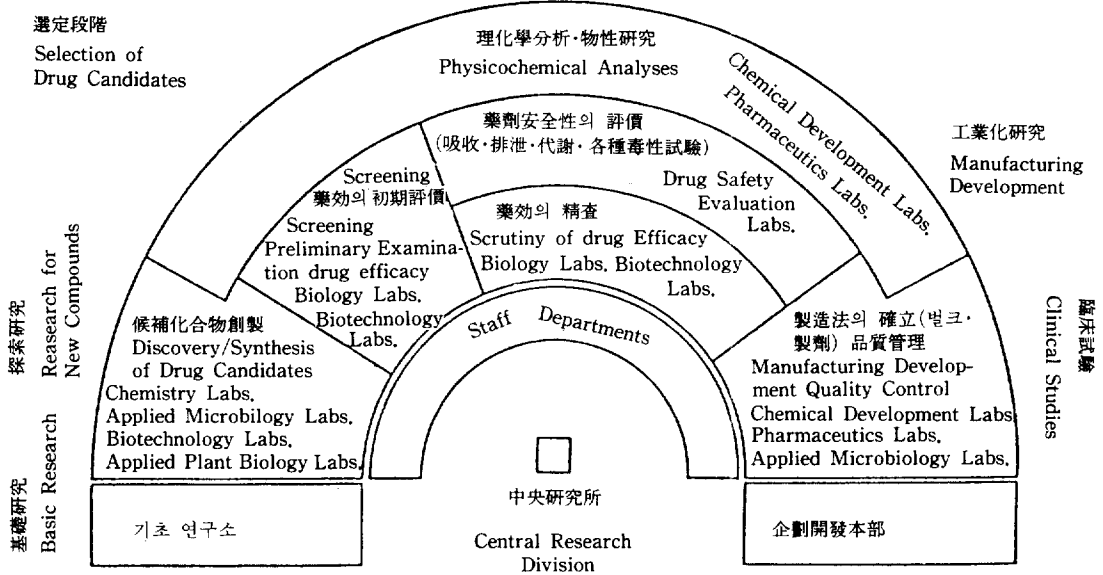


그림 3. 醫藥品研究 開發過程

면으로 연구가 발전될 가능성도 있다. 이러한 연구를 발전시키기 위하여서는 상당량의 시료의 준비가 필요하고 그를 위하여서는 어느 정도의 배양 조건 검토와 균주를 개량하는 것도 당연한 일이다.

의약품을 연구개발 하는데는 그림 3과 같이 제일 먼저 화학합성, 발효생산, 생물공학, 응용식물을 이용하여 후보화합물을 탐색하는 탐색연구를 하게 된다. 여기에서 얻어진 화합물을 약효로 초기평가한다. 그리고 생리화학적 성질을 분석하면서 2차 선정한다.

2차 선정된 화합물을 흡수, 배설, 대사, 각종 독성 등의 시험을 통하여 약제안전성을 평가하면서 약효에 대한 정밀검사를 한다. 이 단계에서 선정된 화합물의 제조법을 확립하고 제제를 만들어 품질관리하는 공업화연구를 한다. 최후에 이 제제를 사용하여 산업화한다.

작업할 경우는 다량 생산을 위하여 균주를 개량하고 fermentor에서 배양조건, 정제조건을 재검토하면서 장치 및 생산공정을 연구하면서 공장설계를 하여 건설하고 생산한다. 이와 같이 첨단과

학의 식품소재, 무공해 농약, 의약품의 독창적인 개발에는 정밀화학, 생화학, 미생물학, 발효공학, 유전공학, 식품공학, 화학공학, 면역학, 생리학, 약리학, 독성학, 임상의학 등의 연관 기초기술과 발달된 기초학 연구의 기반이 필요하다.

이러한 것을 추진하기 위해서 모든 것을 뒷받침할 수 있는 방대한 연구개발비와 장기간의 연구기간이 필요하다. 다시 말하면 첨단 생물공학분야의 개발과 산업화는 두뇌집약적이고 고부가 가치형이므로, 개발연구비의 지속적인 투자와 모든 생명과학기술의 총체적인 역량이 합쳐져야만 가능하다.

## 2. 탐색의 목표

먼저 탐색(Screening)을 시작하기 전에 무엇을 목표로 하느냐를 결정할 필요가 있다. 이것은 각 연구자의 입장에 따라 다르다는 것은 당연하나 산업화하려는 입장에서 생각하면 표 1과 같이 생각하는 것도 한 방법이다.

연구하려는 대상을 그의 필요성, 시장성, 가능성의 관점에서 평가한다. 필요성이라는 것은 사회

표 1. Screening 目標의 評價

目	標	必要性	市場性	可能性
항 세 균	Gram 양성	++	++	++
	Gram 음성	++	++	+
	광 범 위	+	+++	+
	결 핵	++	+	+
항 진 균	피 부 병	+	+	++
	내 생 성	+++	+	+
항 암	백 혈 병	++	+	++
	기 타	+++	+++	+
혈액순환계용		+++	+++	++
면역조절계용		++	+	+
중추신경계용		++	+	+
노 화 방 지		++	+++	+
식품첨가물		+++	+++	++
농 약		++	+	+
사료첨가물		+	+	++
동 물 약		++	++	+

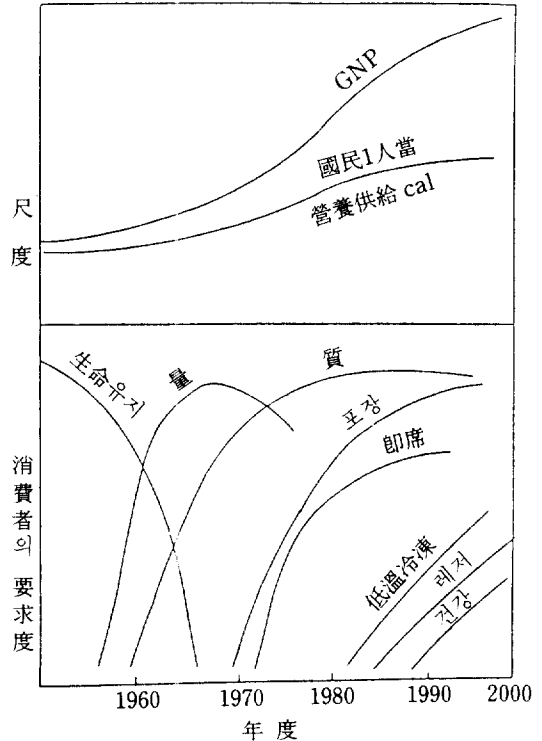


그림 4. 國民所得과 消費者의 食品의 要求

적인 입장에서 그 목표가 완성되면 어떻게 높이 평가를 받느냐 이고, 시장성은 기업의 입장이라면 당연히 중요시 해야만 되는 것이다. 가능성이라는 것은 현재까지의 경험을 토대로 기술적으로 목표 달성이 쉬운지를 나타내는 것이다. 여기서 반드시 고려해야 할 것은 새로운 식품소재와 의약품을 개발연구하는 데는 연구기간이 장기간 필요하다는 점이다. 현 단계로서는 어떠한 새로운 물질을 발견하고 그의 유효성을 추측하여 개발에 착수할 때부터 의약으로서 판매 가능하게 될 때까지 약 10~20년간이 필요하다. 식품, 농약, 동물약, 사료첨가제 등의 경우는 그 정도의 연구기간을 요구하지 않으나 큰 차이는 없다. 그러한 관점에서 표 1에 나타난 평가는 적어도 10~20년 후를 예측해야 한다. 그러나 이러한 것은 많은 자료없이 실시하기가 어려우므로 현실을 감안한 평가법에 의한 예이다.

국민소득이 향상됨에 따라 소비자의 식품요구도 변한다. 6·25, 8·15 때와 같이 생명을 유지하기 위하여 죽지 않으려고 아무 것이나 먹고 생활하는 생명유지 식품시대가 있고, 그보다 소득이 높아지면 양을 택하게 된다. 그 후에 질을 택하면서 깨끗

이 포장된 것을 요구하는 포장식품시대가 된다. 취업여성들이 증가함에 따라 가정부를 구하기가 어려워지므로 즉석식품시대가 된다. 따라서 전자오븐과 가스렌지가 보급되면서 약간의 조리를 가하는 냉동식품의 시대가 된다. 동시에 레저로 인한 레저식품시대, 그 후 건강식품시대가 된다(그림 4).

인간의 섭취량이 한정되어 있으므로 국민 1인당 식품의 섭취량은 일정한 양을 넘을 수 없으나 소득이 향상됨에 따라 질을 택하게 되고 고소득 국민이 될수록 비만증, 동맥경화, 당뇨병 등의 성인병이 문제가 되고 있다.

중·화학공업의 발전으로 국민소득이 향상되면서 복지 국가건설에 역점을 두게 되고 보시부의 의료보험 혜택자의 장기기회를 보면 급격하게 신장시키려는 계획을 세우고 있다. 이로 인하여 국민의 경제적 부담이 높아지는 문제점이 발생한다. 이에 대한 대책으로는 국민보건을 고려한 식품영양 공급의 사전예방에 의한 경제 부담의 감소와 병을 치료하는 사후대책이 있다. 그러므로 우리나라 실정

에 적합한 미래지향적인 식품공급에 대한 연구와 건강을 생각하는 식품첨가물의 탐색 및 혈액순환 계용, 면역조절계용의 의약품과 노화방지용 의약품의 탐색이 요구되고 신장될 것이다.

### 3. 산업미생물 신물질 탐색과 표준균주

산업화가 되어 있지 않은 기존물질과 신물질을 탐색할 경우는 흙으로부터 분리한 균주 또는 표준균주(type culture)를 사용하여 탐색한다. 일반적인 방법은 먼저 흙으로부터 분리한 미생물을 사용하여 탐색하고 좋은 연구결과를 얻었을 경우는 분리한 균을 동정하게 된다. 이 때에 표준균주를 대조균으로 사용하는 경우도 있다.

신물질을 생산하는 미생물을 탐색하는 데는 흙으로부터 분리하는 것이 쉬우나, 분리한 균에 대한 형태와 생리학적 성질 등을 규명하여 동정해야 하므로 이러한 것을 검정하는데 많은 시간이 소요된다. 따라서 균주특허의 청구범위를 넓히기 위하여 2차적으로 표준균주를 사용하여 탐색하는 경우가 있다.

균주특허와 관련성이 없는 산업미생물을 탐색할 경우는 흙으로부터 분리한 균 또는 목적하는 물질을 생산하는 표준균주를 균주보존기관으로부터 분양받고, 그 균을 변이처리 또는 유전조작 등을 통하여 생산수율이 높은 균주로 육종한 다음 산업화에 이용되는 경우도 있다. 그리고 미생물의 생화학적인 연구와 분자생물학적인 기초연구에도 표준

균주를 사용하는 경우도 있다. 따라서 표준균주와 생산균주의 확보는 생물공학 발전에 반드시 필요하다. 그러나 그 중에서도 가장 중요한 것은 흙으로부터 생산균주를 탐색하는 것이며 이 분야의 연구는 우선적으로 지원하여야 한다.

### 4. 일본 생물공학은 왜 세계 상위권 ?

우리나라는 1988년도에 생명과학분야의 연구에 정부에서 45억원을 민간기업에서 250억원 미만을 개발비로 투자한 반면, 일본 정부기관에서만 2090억원에 해당하는 연구개발비를, 미국정부는 1987년에 27억 달러(약 2조4천억원)를 투자한 것으로 알려져 있다.

생물공학분야의 독창적인 기술개발에 새롭게 이용되는 미생물과 신물질의 탐색에 우선적으로 착수하도록 지원해야 했으나, 우리나라는 1987년부터 1억원 정도의 정부지원으로 탐색하기 시작했다. 일본은 1950년도 중반기부터 이미 대부분의 대학과 연구소 또는 산업체에서 탐색연구를 하고 있었다.

세계의 국가별 신약품 개별수(SCRIP)를 비교하면, 1980년 이전은 미국이 매년 상위권에 있었으나, 1981-1987년 사이에 미국은 1985년에 한하여 18개 품목의 신약이 개발되어 제 1위를 차지하고, 그 외에는 일본이 매년 제 1위를 차지하였다. 1987년에 일본은 17건(29.3%), 미국이 13건(22.4%)이었다. 우리나라는 제일제당(주)의 잔염백신

표 2. 1981-1987년간의 세계 각국별 신의약품별 개발수

1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987
일 본 15	일 본 9	일 본 10	일 본 12	미 국 18	일 본 15	일 본 17 (29.3%)
이태리 10	미 국 9	서 독 9	미 국 6	일 본 14	미 국 14	미 국 13 (22.4%)
미 국 9	프랑스 5	미 국 9.5	이태리 6	영 국 3	서 독 5	프랑스 6 (10.4)
서 독 8	스위스 4	스위스 4	프랑스 5	프랑스 4	스위스 4	이태리 4 (6.5%)
스위스 6	스페인 4	프랑스 3	스위스 4	이태리 5	영 국 3	영 국 4 (6.9%)
프랑스 3	서 독 1		영 국 2	서 독 4	프랑스 2	스위스 4 (6.9%)
						한 국 1 (1.7%)
기 타 14	기 타 7	기 타 4.5	기 타 1	기 타 5	기 타 5	기 타 9 (15.5%)
합 계 65		40	37	53	47	58 (100%)

(SCRIP)

표 3. 공고된 특허출원 미생물(1978~1988)

기탁기관	한국중균협회	유전자은행	계	
국 가	균 주 수	균 주 수	균주수	%
한 국	30	0	30	6.2
미 국	79	22	101	21.5
일 본	197	105	302	63.8
스 위 스	9	1	10	2.1
독 일	14	1	15	3.2
호 주	3	2	5	1.1
영 국	1	·	1	0.2
덴 마 크	·	8	8	1.7
네덜란드	·	1	1	0.2
계	균주수	333	473	100.0
	%	70	100	

특허출원 미생물 목록(특허청 1988, 12)으로부터

이 국제적 신약으로써 1988년에 처음 공인받았다(표 2).

한국에서 1988년 12월 31일까지 공고된 특허출원 미생물의 기탁균주 수는 총 473주이며, 그 중 일본이 302주(63.8%), 미국이 101주(21.5%)이다. 우리나라는 불과 30주(6.2%) 밖에 되지 않는다(표 3). 이러한 것을 고려할 경우도 일본의 생물공학분야의 기술개발능력은 세계적으로 정상에 있다고 할 수 있으며, 많은 외국학자들도 말하고 있다.

지리적 조건과 인구밀도가 우리나라와 유사한 일본이 생물공학분야를 비롯한 모든 분야의 기술개발이 왜 선진국이 되었는지 생각할 필요가 있다. 명치유신시대의 교육강화, 정치적인 안정, 지속적이고 미래지향적인 연구비지원, 또는 연구경쟁을 통한 저변확대와 연구분위기 형성에 있다고 할 수 있다.

미국의 대표적 제약회사인 Merck Co를 보면 1987년 총매출액의 11%에 해당하는 5억5천만달러를 연구개발비로 투자했으며, 일본의 Takeda 제약회사도 약 2억5천만달러를 연구개발에 투자한 것으로도 보고되어 있다. 그리고 이들 선진국에서 혁신적인 신약 하나를 개발하는 데는 10년에서 20년의 기간과 1억 달러 이상의 개발비가 소요된다

고 하며, 경영자들도 이러한 것을 이해하면서 개발하지 않으면 기업이 쇠퇴된다는 것을 인식하고 지속적으로 막대한 개발비를 투자하고 있다. 한편 우리나라는 1988년에 전국의 제약업체가 연구개발비로 투자한 금액은 3백억원(약 4300만 달러)을 넘지 못하였다고 한다. 이 정도의 투자규모는 선진국의 중급회사 하나의 1년간의 연구개발비와 비슷한 수준 밖에 안된다. 그리고 우리나라 경영자들은 개발연구에 관한 이해부족으로 단기적인 기업적에 치중하는 체계적인 연구의 부족으로 장기적인 신물질 개발연구에 대부분의 기업체들이 착수하지 못한 실정이다.

일본의 생물공학분야의 학회 중 일부인 일본농예화학회(1986년)와 일본발효공학회(1987년)를 합산한 정회원 수는 12,160명, 학회지에 출판된 연구논문은 854편, 구두로 학술발표한 연구논문은 2,053편 이었다. 우리나라는 그와 전공이 비슷한 한국농화학회(1987년)와 한국산업미생물학회(1988년)를 합산한 정회원 수는 1,159명 학회지에 출판된 논문이 138편이고, 학술발표된 논문은 170편 정도이다. 연구내용의 질을 무시한 일본학회의 회원 수와 논문 수를 3분지1[인구비, 1억(일본)대 3,300만명(한국)]로 환산하여 비교할 경우 우리나라는 일본학회의 1950-1960년대 수준이라 할 수 있다(표 4, 5).

이와 같이 연구능력이 수적으로도 일본이 30년 정도 전의 수준이라 할 수 있다.

30-40년전 일본은 우리가 현재 당면한 비관적인 상황에서 일본은 대학의 연구실은 정부에서 지원하고 할 수 있는 작은 일부부터 장기적인 안목으로 꾸준히 모방연구로 산업화하면서 저변확대를 통한 연구분위기를 형성하였다. 그리고 산업체와 공공기관의 연구소의 연구원을 학교에 파견하고 연구비를 지원하고 연구시켰다.

이러한 것으로 상호보완되면서 학교는 물론 산업체의 연구개발 수준이 향상되는 진정한 산학협동의 연구의 체계화가 성립되었다. 이것이 기틀이 되어 일본은 계속 새로운 의약품과 식품소재, 효소 등이 개발되어 산업화되면서 생물공학분야의 기술개발은 선진국 수준이 되었다고 할 수 있다.

표 4. 한국, 일본 학회 비교

국 별	일 본			한 국		
	농예화학회	발효공학	소 계	농예학회	산업미생물학회	소 계
년 도	1986	1987		1987	1988	
(회 원)						
정 회 원	9,880	2,280	12,160	420	739	1,159
학생회원	1,400	150	1,550			
유지회원	160	192	352			
단체회원	489	260	649	27	41	68
명예회원	117					
계						
(학회논문수)	1985	1987				
한 국 어				45 (No. 4)	50	95
영 어	645 (No. 12)	110 (No. 6)	755 (No. 18)	4	39	43
일 어	61 (No. 12)	38 (No. 6)	99 (No. 18)			
계	706 (No. 24)	148 (No. 12)	854 (No. 36)	49 (No. 4)	89 (No. 6)	138
학회발표논문 논문수	1988년도대회 1,709	344	2,053		106	
연구참여인원	4,100명					

표 5. 일본농예화학회의 년도별 회원과 학회지 논문수

년도	회 원				학 회 지		
	정회원	학생회원	단체회원	유지회원	일 문	영 문	계
					No. 논문수	No. 논문수	No. 논문수
1920					12 57	12 16	24 73
1930	900	654		38	12 127	12 19	24 146
1940	1,742	584			12		
1950				46	12 24	4 49	24 73
1960	3,696		185	205	12 241	7 146	24 387
1965	5,263		239	229	12 94	12 205	24 299
1970	6,383	909	338	207	12 94	12 300	24 394
1975	7,923	856	465	179	12 111	12 475	24 548
1980	7,982	593	459	159	12 70	12 560	24 630
1985	9,385	1,200	486	158	12 61	12 645	24 706
1986	9,880	1,400	489	160	12		

5. 미래지향적인 생물공학산업의 발전을 위하여

그러므로 우리나라의 생물공학산업을 미래지향적으로 발전시키려면

(1) 새로운 식품소재, 의약품, 무공해 농약의 기술개발과 산업화 과정은 앞에서 언급한 것과 같

이 우선적으로 착수해야 할 것은 새로운 산업미생물과 신물질의 탐색이다.

(2) 그리고 탐색된 것을 산업화하려면 기초기술 수준의 근본적인 향상 없이는 어려울 것이다. 따라서 정부가 생물공학 전반에 과감하게 투자해야 한다.

(3) 정부는 대학의 연구실을 장기적인 안목하에

꾸준히 연구할 수 있도록 우선적으로 지원하여 주고,

(4) 유망한 분야를 선정하고 그에 따라 대학, 연구소, 산업체에 일관성 있게 연구비를 지원하면서,

(5) 우수인력을 양성하는 동시에 산업체 및 연구소의 연구원을 국내 대학에 파견하여 연구시키는 필요한 연구비의 지원을 확장함으로써, 상호보완되면서, 개발연구 수준이 향상되고 대학 본연의 자세인 교육과 연구를 중요시하는 대학이 되어 연구원의 양성과 연구의 저변확대로 상호 경쟁연구를 시킬 필요가 있다.

산업체는 기술을 개발하므로써 국제경쟁에 이겨나갈 수 있고, 창의적인 기술개발을 이렇게 하면 반드시 성공한다는 방법은 없다. 장기적인 기획하에 해야할 것을 지속적으로 최선을 다하여 연구할 때 좋은 연구결과를 얻을 수 있고, 개발되기만 하면 부가가치가 높은 것이 생물공학분야의 특색이다. 이러한 것을 인식하여 연구인력과 자원을 새로운 용도의 미생물과 즉 식품소재, 무공해 농약, 의약 등의 신소재에 관한 탐색연구를 효율적으로 집중할 때 2000년대에 선진국과 생물공학분야의 기술경쟁이 가능하게 될 것이다.