

# 분자생물학적 기법이 결핵관리에 어떻게 이용 될까?

김 상 재 / 결핵연구원 세균부장

결핵진단 및 치료관리를 위해 실시되는 균검사는 R. Koch가 결핵균을 발견할 당시의 기법으로부터 다소 개선되기는 했지만 기본적으로 달라진 점은 없다. 따라서 균이 많이 묻어 나오는 병리가검물이면 간단하고, 저렴하고, 신속한 도말검사라도 쉽게 균을 검출할 수 있지만 균수가 적은 경우에는 비용이 많이 들고 결과를 얻기까지 시간도 오래 걸리는 균분리 배양검사를 실시해야 한다. 균수가 아주 적거나 분리배양을 위한 전처리로 균이 사멸한 경우에는 배양으로도 균검출이 어려운 경우가 많다. 그리고 가검물로부터 검출되는 결핵균을 비롯한 각종 항산균의 균종을 동정(同定)하는 일은 여러가지 생화학적 시험을 위시한 생물학적 특성을 관찰해야 하기때문에 더더욱 어렵다. 바로 이와같은 문제를 분자생물학적 기법이 명쾌

하게 해결해 줄 전망이 매우 밝다. 이미 결핵균 DNA도 서실과 리보솜 RNA 사슬의 탐색을 통해 결핵균에 특이한 DNA 또는 RNA 조각이 많이 있음을 확인한 바 있고 그중 일부는 방사성 동위원소나 효소를 붙여서 직접 핵산혼성시험을 통한 균검출 및 동정에 이용하고

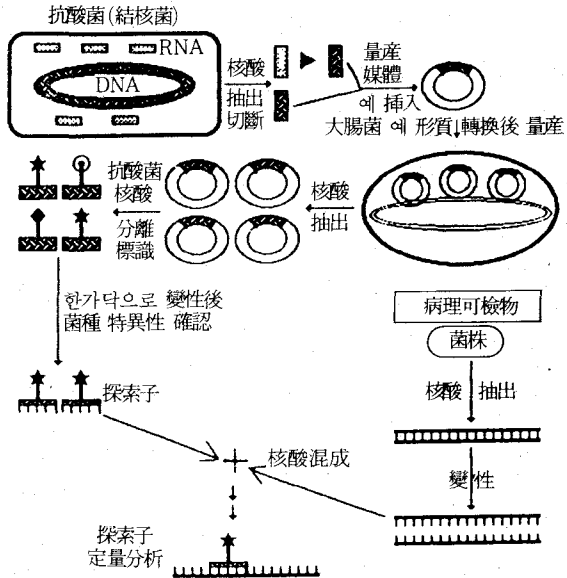


그림3. 균검출 및 동정용 균종 특이DNA탐색자 생산전략

있다(그림 3).

그러나 이방법이 균종동정에는 유용하지만 균검출에는 감수성이 낮은 흠이 있어서 보다 민감한 방법의 개발이 요청되고 있던 바 최근 好熱性 세균으로부터 유래한 DNA 중합효소를 이용한 결핵균 특이 DNA 조각 증폭법이 그러한 문제점을 말끔히 해결해 주고 있다(그림 4). 즉 결핵균이 섞인 객담으로부터 DNA를 추출해 열처리로 DNA 사슬을 풀어 놓고 결핵균에 특이한 것으로 밝혀진 DNA 절편의 염기 배열에 기초해서 합성한 작은 DNA 조각(始發體)을 결합시킨다. 결핵균 DNA가 있으면 시발체가 결합하게 되고 그다음 Taq DNA 중합효소와 DNA 재료를 가해

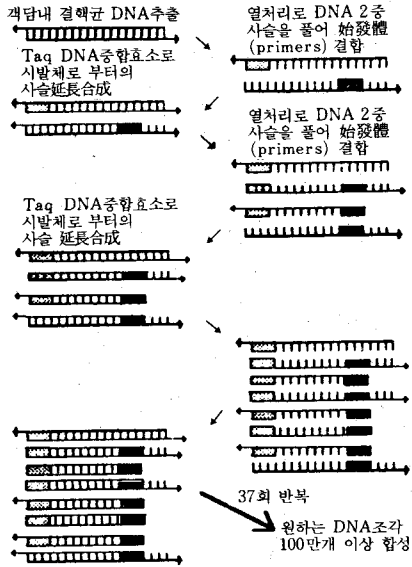


그림 4. 핵산(DNA) 중합반응에 의한 결핵균검출

주면 시발체를 기점으로 DNA 사슬이 합성된다. 이와같은 과정을 37회 반복하면 DNA 조각 한개로부터 100만개 이상을 몇 시간 이내에 합성할 수 있다. 객담내에 결핵균이 없으면 표적 DNA가 전혀 복제되지 않는다. 결핵균을 배양해서 표적 DNA를 얻으려면 24시간에 겨우 두개정도 얻을 수 있겠지만 DNA 중합반응을 이용하면 수시간내에 수백만개를 합성해 낼 수 있으니 가히 혁명이라 아니할 수 없다.

분자생물학적 기법이 이용될 것으로 전망되는 또다른 분야로는 시험관내에서 배양이 불가능한 나균을 시험관내에서 신속하게 발육하는 균으로부터 나균이 진화과정에서 잃은 발육에 필요한 유전자들을 샷플라스미드에 삽입해 나균에 형질 전환시켜 배양가능케 하겠다는 전략이다. 만일 이게 획이 성공한다면 나균에 대한 연구와 유효한 항균제 개발에 박차를 가할 수 있을 것이다. 나균에 대한 항균제 개발계획의 또다른 방법은 배양 가능한 균의 특정 약제에 표적이 되는 효소 유전자에 돌연변이를 일으켜 놓고 나균의 DNA 도서실로부터 동일한 표적 효소 유전자를 찾아내어 샷플라스미드에 삽입해 형질 전환시키므로써 그 약제에 감수성을 갖게 해놓고 여러가지 동일 약제의 유도체로 나균에 가장 유효한 항균제를 찾아 내겠다는 계획이다(그림 5). 전자는 마치 남의 장기를 이식해 나균을 살리는 것과 유사한 형국이며 후자는 나균의 장기를 다른 균에 이식해 그 장기에 잘 듣는 약을 고르는 일과 흡사하다 하겠다. 일부 연구결과를 보면 novobiocin과 fluoroquinolone 항균제의 표적

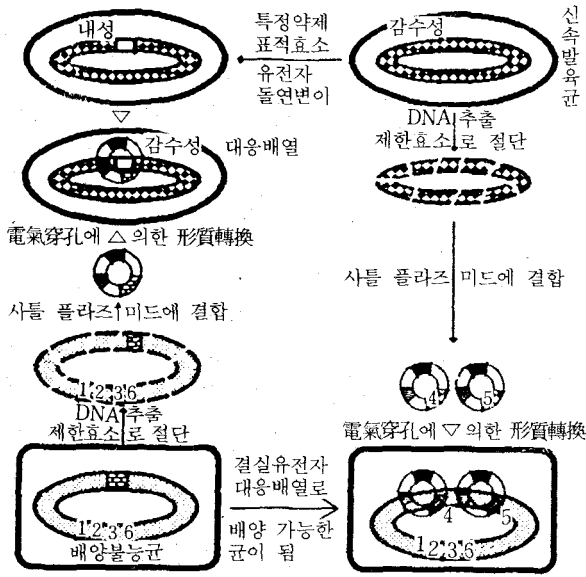


그림5. 시험관내 발육불능 항산균(나균)의 항균제 탐색전략

효소인 자이레이즈 A, B분자의 아미노산 배열 중 여러 균종에서 일치하는 부분(이러한 부분은 생존에 중요한 유전형질이라서 진화과정에서 크게 변하지 않고 보존되므로 많은 생물에서 관찰됨)의 아미노산 배열을 찾아내어서 그것에 기초하여 짧은 DNA조각을 합성하였다. 합성한 DNA조각을 시발체로 사용하여 신속발육 항산균(*M. smegmatis*)의 염색체 DNA로부터 해당 효소유전자 DNA를 DNA중합반응으로 증폭하여 B유전자를 얻는데 성공하였다. 이제 이것으로 나균과 결핵균의 유전자 도서실로부터 A, B유전자를 찾아 낼 수 있게 되었고, 그것을 잘 자라는 균에 형질전환하면 나균이나 결핵균 대신 형질전환한 신속발육균으로 그러한 항균제들 가운데서 결핵과 나병에 가장 유효한 것을 선택하는

유전자의 정확한 위치가 알려지고 DNA 염기배열이 밝혀지면 태어나자마자 선천적 저항력이 있는지 없는지 간단한 검사로 알게 될 것이다. 따라서 BCG접종을 시급히 해야 할 대상을 정하는데 큰 도움을 주지 않을까 생각된다.

이상에서 열거한 DNA(유전자) 조작 기술은 자연적 진화과정을 통해 수백만년 아니 수억년에 걸쳐 일어날 수 있는 일을 불과 몇주 내지 몇달이내에 시험관내에서 해낼 수 있게 되었으니 분자생물학의 힘이 얼마나 놀라운가를 짐작할 수 있을 것이다. 위험한 병원균의 유전자를 조작하는 과정에서 원치 않는 뎅독균의 출현과 전파를 우려하는 사람들도 있지만 그것은 어디까지나 기우에 불과할 것이고, 앞으로 결핵박멸사업을 전개하는데 심대한 기여를 할 것으로 기대된다. †

데 이용할 수 있게 되었다. 그리고 결핵에 대해 타고난 저항력이 인종에 따라 개체에 따라 다소 다르다는 사실은 오래전부터 알려져 왔고 동물실험에서는 그와 관련된 유전적 조성이 어떻게 되어있는지 대충 밝혀져 있다. 발견되는 방식은 흡입한 결핵균과 맨 먼저 대처하는 대식구의 타고난 항균력의 차이이며 이에 관련된 유전자는 단인자이고 흰쥐에서는 1번 염색체에 위치하고 있는 것으로 밝혀졌고 사람에서는 2번 염색체에 위치하는 것으로 알려져 있다.