

최근 미국의 생명공학 기업인 암젠사가 이른바 '비만유전자(OB gene)'의 독점 사용권계약을 맺기위한 보너스로 이 유전자 발견자와 기관에게 2천만달러(약 1백60억원)라는 거액을 선뜻 지불하여 큰 화제가 되고 있다. 미국 록펠러대학 하워드 휴즈의학연구소의 분자유전학자 제프리 프리드만(Jefferey Friedman)과 그의 동료 과학자들이 1994년 말 발견, 복제에 성공한 쥐의 '비만증 유전자'는 돌연변이를 할 때 쥐에게 심각한 유전적 비만증을 일으킨다는 사실이 드러났다. 이들은 다시 인간에게서도 이와 비슷한 유전자를 발견했는데 만약에 쥐의 경우와 같은 작용을 한다면 미국 인구의 3분의 1을 포함하여 전 세계의 1억이 훨씬 넘는 비만증 환자들을 쉽게 치료할 수 있는 길이 열릴 수 있다고 암젠사는 기대하고 있다.

유전공학 이용한 세기의 신약개발경쟁 치열

玄 源 福 <과학저널리스트/본지 편집위원>

'유전자광' 들

이번 케이스는 최근에 와서 대학 연구실과 유전공학 기업과 대형 제약회사 간에 질병과 관련된 유전자를 선취하려는 경쟁이 얼마나 치열하다는 것을 보여 주는 하나의 사례에 지나지 않는다. 유명약품 메이커인 스미스 클라인 비참사는 최근 유망한 유전자의 상품화를 위해 유전공학 기업인 HGS에게 1억2천5백만달러를 제공하기로 하는가 하면 대형 제약회사 호프만-라로슈사는 당뇨병과 비만증과 관련된 유전자 연구를 위해 유전공학 기업인 밀레늄사에게 7천만달러를 제공하기로 약속했다.

그런데 오늘날 제약회사 경영인들 '유전자광'으로 만든 배경에는 대형 신약후보감의 재고가 바닥이 났다는 이유도 있으나 유전자의 나선타레에는 막대한 돈을 벌 수 있는 보배가 숨어있다는 전망에서 나온 것이다. 생명공학기법으

로 만든 신약중에는 연간 10억달러 이상의 매출고를 올리는 대형신약이 3종이나 있다. 그중에는 빈혈 치료제인 에리트로포이에틴, 암과 간염 치료제인 알파 인터페론 그리고 당뇨병 치료제인 사람인슐린이 있다.

그러나 이것은 시작에 지나지 않는다. 낭포성 섬유증이나 결장암과 같은 질병을 일으키는 잘못된 조각을 DNA에서 찾아 내는 검사방법이 궤도에 오르면 21세기 초에는 연간 매출고가 수십억달러에 이르는 큰 사업으로 성장할 것이다. 현재 사람에 대해 임상시험중인 생물공학제품은 새로운 어린이용 백신, 6~7종의 항암제, 간염백신, 다발성경화증 치료제 그리고 신경계 치료제를 포함하여 1백여종에 이른다. 그래서 제약업계는 유전자가 혁신적인 치료방법을 발견하는 원료가 된다고 보고 있다.

생명공학기법을 이용하는 신약개발에 뜨거운 관심을 보이고 있는 것은 미국

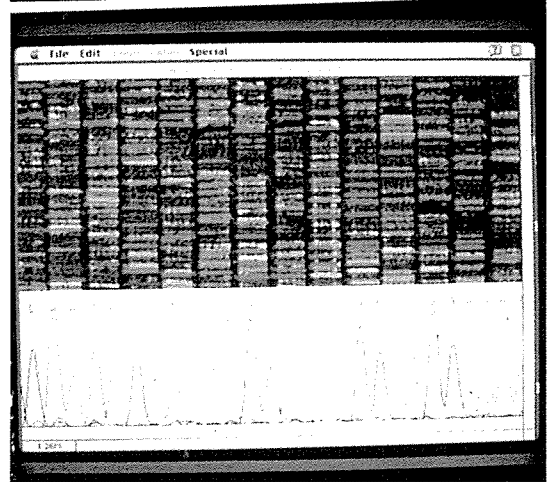
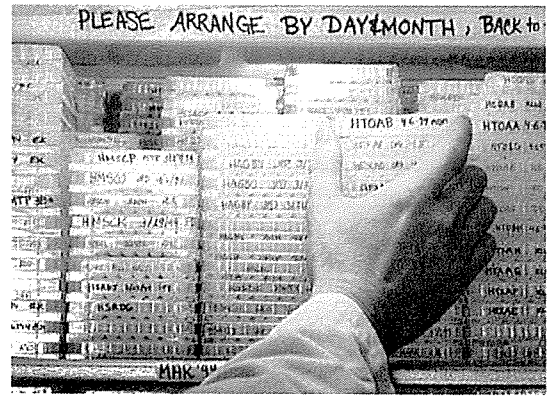
의 제약계만은 아니다. 스위스 최대의 의약품 메이커인 치바가이기사, 영국의 웰컴사와 글락소사 그리고 아스트라사는 물론 일본의 중소기업인 아마노우치 제약사까지 생명공학기업에 막대한 투자를 하고 있다고 알려졌다.

기발한 구상

그런데 불과 5년 전만 해도 유전자의 비밀을 캐는 이른바 'DNA탐정'은 모든 유전자중에서 겨우 5% 미만의 비밀을 밝히는데 그쳐 나머지 유전자의 수수께끼를 풀자면 아직도 오랜 세월이 걸릴 것이라고 생각했다. 그러나 이런 전망을 뒤집은 별난 과학자가 등장했다. 미국 워싱턴소재 국립보건원에서 다른 사람의 눈에 잘 띄지 않던 과학자 크레이그 벤터(Craig Venter: 48세)는 종래의 방법보다 유전자를 훨씬 빨리 발견하고 배열순서를 가려내는 방법을 개발한 것이다.



▲인체게놈사업에 돌파구를 마련했다고 주장하는 TIGR의 크레이그 벤터소장



▶HGS사에 보관중인 DNA샘플(위)과 유전자판독기계와 연결된 컴퓨터가 보여주는 DNA부호

이야기는 1986년으로 거슬러 올라간다. 벤터는 어느날 DNA판독을 수작업 대신 로봇을 사용하는 방법을 제시한 현 워싱턴대학 교수이며 저명한 유전학자인 레로이 후드의 논문에 주목하게 된다. 그는 후드의 아이디어를 발전시켜 최초의 DNA 자동판독기를 만들었다. 마침 이 무렵 과학자들은 15년간 30억달러를 투입하는 '인체 게놈사업'을 제안하여 생물학계는 흥분과 논쟁으로 시끌시끌할 때였다. 이 사업은 이미 알려진 유전자와 다른 형의 표지물을 이용하여 염색체를 따라 지표를 설치함으로써 23쌍의 인간염색체의 모든 부분을 지도그리듯 그려 보자는 계획이었다. 과학자들은 이 지표 사이의 모든 DNA의 배열순서를 밝힐 생각이었다.

사람의 세포는 하나가 약 30억개의 DNA(유전자 구성물질)분자를 내포하고 있다. 그런데 마치 하나의 거대한 사다다리의 가로장들처럼 연결된 이 DNA 분자들중에서 3%만이 실제의 유전자라는 것이 드러났다. 이 유전자들은 세포에 대해 특정한 단백질을 만들라고 지시하고 만들어진 단백질들은 몸의 발달과 기능을 제어한다. 그러나 나머지 DNA는 아직도 알려지지 않은

기능을 가진 이른바 '썩크(부스러기)DNA'이다.

그런데 세포들은 필요한 단백질을 만들 때는 이런 부스러기는 무시하고 유전자의 DNA가 갖는 정보를 이른바 메신저 RNA(mRNA)로 그대로 옮겨 이 정보가 시키는 대로 단백질을 만들게 한다. 세포들은 DNA의 어떤 부분이 유전자라는 것을 알고 있다. 벤터는 이런 사실을 이용하여 지름길을 택하기로 했다. 그는 유전자를 전사(轉寫)한 mRNA를 이용하여 DNA카피(cDNA)를 만들어 부스러기가 아닌 알짜의 유전자만 있는 DNA를 골라 잡을 수 있게 되었다. 유전자가 전사될 때 DNA 속의 유전자와 관련이 없는 부분은 제거되기 때문에 mRNA로부터 역전사(逆轉寫)되어 합성되는 cDNA는 유전자부분만 발췌된다. 벤터는 수천개의 이런 cDNA를 가지고 자동기계를 이용하여 유전부호를 판독하기 시작하여 현

재 85~90%에 이르는 사람 유전자를 판독했다.

이렇게 해서 벤터는 유전자의 판독비용을 종래의 방법이라면 개당 5만달러 들던 것을 단돈 20달러로 끌어 내리는 한편 한개의 유전자를 판독하는데 다른 과학자들은 몇해 걸렸지만 그는 1백개의 사람놈 유전자 조각을 판독하는데 불과 수개월밖에 걸리지 않았다. 벤터가 이렇게 해서 밝힌 유전자는 5만에서 7만에 이르고 있다.

평가절하

그러나 언뜻 보기에는 인체게놈사업의 목표를 이룩하는데 획기적인 공헌을 했다고 생각되는 벤터의 업적에 대해 생물학계는 좋지 않게 생각하고 있다. 과학계는 1992년 벤터가 창업한 유전

자연연구기관 TIGR과 여기서 나온 연구 결과를 상업화할 기업 HGS를 유전자 연구계의 '악한' 으로 보고 있다. 특히 벤터가 유전자 조각을 마구 특허신청하는데 대해 과학계의 비난은 붓물터지듯 했다. 분자생물학의 태조이며 노벨 수상자인 제임스 왓슨은 1991년 7월의 미상원청문회에서 "어떤 원숭이든지 벤터가 채택한 방법으로 유전자배열을 밝힐 수 있다"고 공개적으로 명시하는가 하면 현대의 대표적인 유전학자 레로이 후드는 "그가 이 모든 기술을 발전한 공로를 차지한다는 것은 뻔뻔스런 년센스다. 그는 발명한 것이 아무 것도 없다. 다만 이미 있는 공정을 확장했을 뿐이다"라고 과소평가하고 있다.

최근에 와서 HGS는 HGS-TIGR의 게놈데이터 은행을 이용하려는 과학자들에게 장사 속이 들여다 보이는 이런 저런 제약조건을 내걸어 과학자들을 더욱 더 격분시키고 있다. 그래서 게놈연구계에서는 HGS-TIGR의 게놈데이터

를 복사하여 공개할 움직임을 보이고 있다. 이미 일부 대학연구자들과 기업들은 HGS-TIGR의 독점과 맞서 배열 순서정보를 공공의 데이터뱅크에 위탁하고 있다.

한편 미국 제약업계의 '거인' 머크(또는 메르크)사는 1994년 9월 워싱턴 대학의 유전자 해독사업에 자금을 지원하기 시작했다. 벤터의 HGS에게 막대한 자금을 지원하고 있는 스미스클라인 비참사와는 제약업계에서 앙숙관계인 머크사는 이렇게 얻는 유전자배열자료를 모두 공개해 버려 HGS데이터의 가치를 떨어뜨리겠다는 것으로 풀이하는 사람도 있다. 그러나 머크사의 전략은 이렇다면 컴퓨터회사가 새로운 운용시스템의 권리를 포기하는 대신 이런 시스템의 응용으로 돈을 벌겠다는 것과 같은 것이라고 보는 사람도 있다. 머크측 경영층은 누구든지 같은 유전자 정보를 보유하는 경우 제품화경쟁에서 머크의 연구개발부를 당할 기업이 없다는

생각이다. 그러나 벤터는 이런 '거인'의 위협을 과소평가하고 있다.

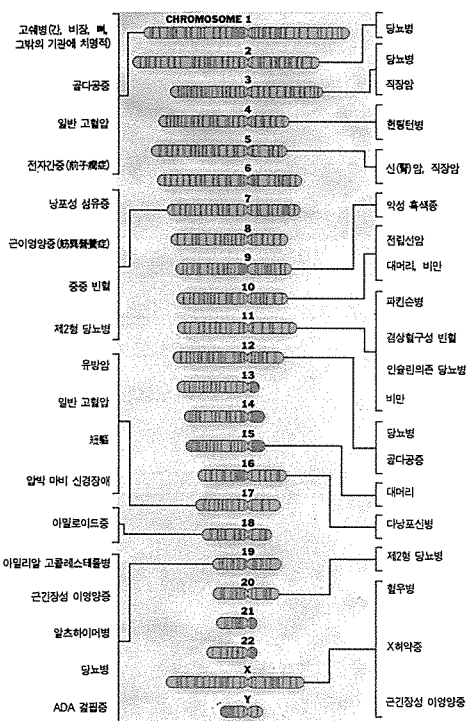
HGS사측은 "머크사가 우리보다 2~3년 뒤졌다는 것을 확인한 것 같다"고 말하는가 하면 머크의 사업이 1996년에 끝난다고 해도 HGS와 TIGR은 여전히 머크보다 더 두툼한 유전자사전을 갖게 될 것이라고 말하고 있다. 그런데 미국 특허청은 HGS-TIGR이 모은 것과 같은 유전자 조각의 배열은 특허권을 줄 수 없다고 판결했다. 아무튼 미국립보건원을 포함한 일부에서는 HGS 데이터의 상업적 가치가 무너지는 것은 시간문제라고 보고 있다.

'수리용' 유전자

그러나 벤터의 업적을 업신여기는 것은 질투에서 나온 것인지 모른다는 주장도 있다. HGS와 TIGR은 게놈연구용으로 '가공할' 연장(데이터베이스)을 만들었다는 것은 어쩔 수 없는 사실이다. 이들은 이 데이터베이스를 이용하여 존스홉킨스대학의 버트 바젤스타인을 포함한 연구자들이 직장압과 관련된 DNA수리용 유전자를 1994년 봄 발견한 사례를 들고 있다. HGS 연구자들은 이미 10개의 DNA수리용 유전자를 확인하고 그중 6개는 배열순서를 작도했다고 주장하고 있다. 이들은 또 새로운

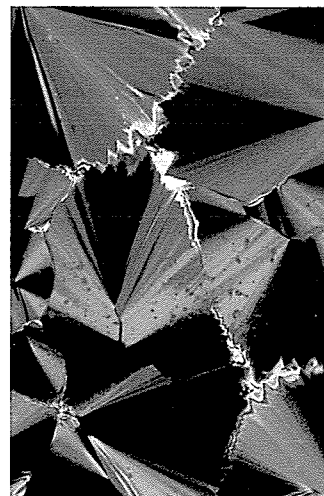
프로티아제(단백질분해효소), 키나아제(불활성의 효소원), 포스포타제(효소의 일종), 전사인자 등의 열쇠가 되는 수천가지의 DNA배열을 확인하고 있다고 주장하고 있다. 이들은 수천개의 미지의 유전자의 기능을 확인하기 위해 강력한 슈퍼컴퓨터들을 사용하는 한편 스미스클라인사와 공동으로 제품으로 유도할 수 있는 유전자를 끌어내고 있다.

그러나 논쟁의 핵심은 HGS사와



◀염색체와 질병관계

▼약점 DNA



머크사 또는 유전정보의 독점 대 '공개'의 테두리를 넘어서고 있다. 유전공학계에서 크게 히트할 대상은 이미 밝혀지거나 목록에 오른 유전자의 숫자와는 아무 상관도 없는 것이 될지도 모른다. 그래서 밀레늄사와 세쿠안나 데라퓨틱스와 같은 유전공학기업은 수만개의 알려지지 않은 DNA조각을 맹목적으로 분석하기보다는 당뇨병이나 비만증과 같은 질병을 일으키는 유전자 사냥에 나서고 있다.

진단에 새바람

한편 대형 제약회사인 일라이 릴리사는 하버드대학 교수이며 노벨화학상(1980년) 수상자인 월터 길버트의 머리어드 제네틱스(솔트 레이크 시티)사에 게 유방암과 관련된 유전자에 대한 권리에 대해 2백80만달러를 지불했다. 머리어드 제네틱스사는 또 유타주에서 모르몬교도들이 많은 세대를 충실하게 기록해 온 방대한 양의 기록을 분석함으로써 심장병과 암의 원인을 캐고 있다. 스위스의 호프만-라로슈사는 94년 3월 비대증과 성인발병 당뇨병에 관한 유전 자료를 이용하여 약품을 만들 수 있는 권리에 대해 밀레늄제약사(매서추세츠주 케임브리지시 소재)에게 7천만달러 이상을 투자하기로 합의했다. 유전공학 기업인 세쿠나사는 사람유전자와 털이 없는 쥐의 유전자와 비교함으로써 대머리의 수수께끼를 풀어 볼 계획이다. 미국 남성의 40%는 40세가 되면 대머리가 되는데 만약에 대머리 치료제를 개발한다면 방대한 새 시장을 창출할 수 있다.

유전공학 연구자들이 현재 차곡차곡 쌓아 올리고 있는 지식은 가까운 장래에 여러 의료분야에서 다양한 결실의

꽃을 피우기 시작할 것으로 보인다. 이 중에서 첫번째로 상업화에 성공할 제품은 질병의 진단분야에서 나올 것으로 보고 있다. 전문가들은 앞으로 2~3년 내에 이 분야의 시장 규모는 연간 70억 달러에 이를 것으로 어렵하고 있다.

유전진단장치에 거는 기대는 질병을 확실하게 진단하는 정확성에 있다. 예컨대 미국 매서추세츠주 케임브리지시의 매트리테크사는 결장암을 진단하는 완전한 시험방법을 개발하고 있다. 이것은 암이 존재할 때만 비정상적으로 바뀌는 6개의 단백질을 체크하게 된다.

그런데 진단장치중의 결정타는 이를테면 '침속의 검사실'이 될 것으로 보고 있다. 예컨대 미국 캘리포니아주 소재의 로렌스 리버모어 국립연구소가 개발중인 진단용 칩은 화학공정과 전자센서를 한데 묶어 특정한 질병을 진단한다. 가로 0.5인치(약 1.27cm)크기의 네모진 실리콘으로 된 이 칩은 환자의 DNA(유전물질)조각에서 유전부호를 밝혀낸다. 휴대용의 배터리로 가동하는 이 진단장치는 입원환자의 질병을 진단하는데 사용된다. 또 캘리포니아주 산타클라라시의 아피마트릭스는 이른바 '침을 단 동전크기의 검사실'을 개발하고 있다. 이 장치는 환자의 DNA를 전본과 대조하여 결합이 있으면 침의 화학물질이 형광을 발산하게 된다.

단백질 요법

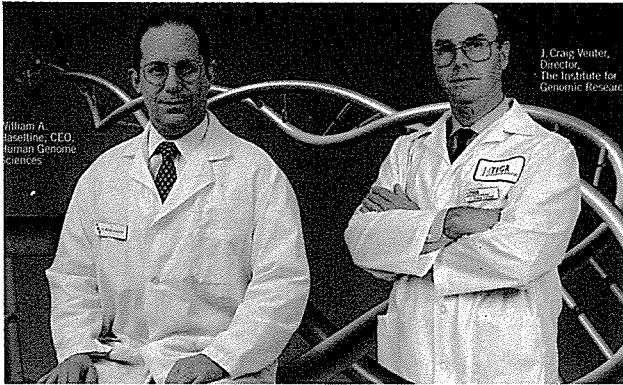
유전공학 기업들은 풍부한 유전공학 기법을 이용하여 연구실에서 의학용 단백질을 만들 계획이다. 암젠사와 제네틱스사는 이미 이런 방법으로 몇가지 신약을 개발했다. 예컨대 심장동맥에서 혈전을 용해하는 제네틱스사의 tPA가 있다. 휴먼 게놈 사이언스사는 이런

후보 단백질을 2백~3백개의 유전자를 확보하고 있어 앞으로 2~3년 내에 새로운 단백질들을 시판할 수 있을 것으로 전망하고 있다.

한편 에이즈와 일부 암을 포함한 여러 질병치료용으로 이른바 '작은 분자'를 만드는 방법도 개발되고 있다. 혈관 속에 직접 주사할 때만 효과가 있는 단백질과는 달리 이 작은 분자는 약효의 훼손없이 위 속을 쉽게 통과하여 알약으로 만들 수 있다. 미국 워싱턴대학의 레로이 후드가 창업한 다윈 몰레쿨러사가 이 기업의 미래를 걸고 있는 것은 유전자의 배열을 직접 알약후보로 전환시키는 대담한 전략이다. 이 기업은 인공분진화로 불리는 이색적인 방법을 개발하고 있는데 화학과 컴퓨터를 이용하여 수백만개의 분자들을 설계하고 시험하면서 질병을 일으키는 유전결함을 찾고 수리하는 능력을 모색한다. 일련의 심사과정에서 후보분자들은 차례로 제거되고 최적분자만이 전체 과정을 통과하여 임상시험에 들어간다. 이 방법은 매우 전망이 좋아 다윈사는 최근 마이크로소프트사의 억만장자들인 폴 앨런과 빌 게이츠로부터 1천만달러의 투자를 끌어들이는 데 성공했다.

이리하여 지난 날 미국에서 땅을 파는 농부들이 농토에서 석유를 발견하여 벼락부자가 되듯이 앞으로 10년 내에 유전자에서 황금을 거둬 들이는 유전공학 기업가들이 늘어날 것이다. 일부 전문가들은 유전공학은 지난 날 원자폭탄을 개발한 '맨해튼사업'이나 우주개발사업보다 우리에게 더 큰 보상을 가져다 줄 것으로 내다보고 있으나 우리는 유전자가 의학에 새로운 기원을 열어주고 제약방법에 혁명을 가져 올 것을 기대해 본다.

‘유전자왕’을 꿈꾸는 사람들



▲ ‘유전자왕’을 꿈꾸는 윌리엄 하젤스타인(왼쪽)과 크레이그 벤터

크레이그 벤터 DNA자동판독기 최초로 개발

고교시절 배영(背泳)선수였던 크레이그 벤터는 미국 최대의 소매업체인 시어즈 로백사에서 야간점원으로 일하면서 뉴포트비치에서 서핑을 즐기기 위해 대학은 가지 않았다. 월남전이 발발한 뒤 징병날짜가 다가오자 벤터는 해군의 수영 팀에 끼게 될 것이라는 기대에서 해군에 지원했다. 그러나 벤터가 신병훈련소에서 훈련을 받고 있을 때 존슨대통령은 전쟁을 확대하면서 군의 스포츠팀을 해산했다. 다행히도 벤터는 군의 지능검사서에서 3만명중 최고 점수를 따내 선택하는 병과의 훈련을 받게 되어 병원 위생하사관으로 월남에서 근무했다.

해군에서 제대한 그는 6년이라는 짧은 기간에 학사와 생화학박사를 딴 뒤 캘리포니아대학(샌디에이고)에서 교직을 얻었고 1984년에는 미국립보건원의 초빙으로 워싱턴으로 자리를 옮겼다. 1986년 그는 레로이 후드의 논문에서 힌트를 얻어 최초의 DNA자동판독기를 개발한데 이어 cDNA의 염기배열해독방법을 고안하여 개가를 올리기 시작하면서 유전자의 정보를 상품화하여 ‘유전자 왕’이 되려는 꿈을 키우고 있었다. 그러나 학계의 물결은 뜻밖에도 거셌다. 그런데 비즈니스의 세계가 보는 눈은 달랐다. 훗날 TIGR과 HGS를 창업한 헬스케어 투자사 회장인 모험자본가 윌레스 스타인버그는 사람유전자는 불과 몇개밖에 알려져 있지 않은 때에 “벤터는 나머지 대부분의 유전자를 신속하게 발견할 수 있는 접근법을 제공했다”고 치켜 세우고 있다.

1992년 5월 벤터는 스타인버그와 암젠사로부터 각각 7천만

달러의 제의를 받았다. 벤터는 이 돈으로 학술적인 일을 할 수 있는 비영리기관을 세워 과학계에서의 그의 지위를 끌어올릴 생각이었다. 동시에 TIGR의 유전자 연구결과를 상업화할 HGS를 창설하고 이것을 운영할 사장을 찾기 시작했다.

윌리엄 하젤타인 에이즈 병인균 유전자 등 발견

여기에 하젤타인(William A. Haseltine)이 등장한다. 하젤타인은 하버드대학에서 워싱턴으로 자리를 옮겼다. 벤터의 배경이 과학자로서는 이례적인 것이었다면 하젤타인은 정상적인 배경을 거쳤다고 할 수 있다. 해군 군의관의 아들로 태어난 하젤타인은 과학 속에서 자랐다.

캘리포니아대학(버클리)에서의 많은 영예와 제임스 와트슨과 윌터 길버트와 같은 노벨수상자들과의 훈련, 하버드대학에서의 권위있는 자리 그리고 6~7개의 HIV(에이즈 병인균)유전자의 발견을 포함하여 그의 지난 온 인생은 황금의 업적기록으로 점철되었다. 에이즈에 관한 대표적인 대변인인 그는 에이즈가 이성간의 성교까지 번져 나갈 것이라고 경고하면서 미의회에 대해 더 많은 자금을 지원할 것을 교섭했다. 그는 또 자신의 업적을 격찬하면서 다른 사람의 업적에서 무자비하게 결점을 들추어 낸다. 그는 개성 때문에 많은 불이익을 당하고 있는데 하젤타인은 그의 연구와 다른 사람의 재능을 키우는 능력에 대해서는 존경도 받았다.

아무튼 벤터는 매릴랜드주 게이더즈 버그시 소재의 비영리 단체인 제노믹연구소(TIGR)의 소장에 취임하는 한편 하젤타인은 그 이웃에 있는 라크빌 근처의 휴먼 게놈 사이언스사(HGS)의 사장이 되었다. 이 기업은 또 TIGR이 발견한 것을 상품화할 권리를 갖고 있다. 이들은 모든 인간의 유전자 중 85~90%를 차지하는 DNA의 배열순서를 풀었다는 주장이다.

그러나 이중 반 이상의 기능은 아직도 알려져 있지 않았다. 아무튼 이들은 수십개의 신약을 도출할 데이터베이스를 갖고 있다는 주장이다. 그래서 하젤타인은 자기들의 발견을 이룰테면 4백80여년 전 신세계를 보기 위해 파나마의 한 산맥 정상에 오른 발보아(1513년에 태평양을 발견한 스페인의 탐험가)를 빗대어 말하고 있다. 그는 “석유와는 달리 유전자의 풀(집합)은 하나밖에 없기 때문에 뒤늦게 착수한 사람은 결국 우리가 한 일을 되풀이 할 뿐이다”고 주장하고 있다. ⑤7