

특집: 생물공정 기술의 최적화(II-III)

재조합 단백질 생산공정의 개발

— 재조합 성장호르몬의 개발사례를 중심으로 —

한규범 · 제훈성

LG 화학 기술연구원 바이오텍연구소

재조합 단백질 제조의 기술은 1970년대 중반부터 시작된 이래로 그 적용의 범위가 빠른속도로 확대되어 이제 기초연구분야에서는 빈번히 쓰이는 기본적인 도구로, 생산기술분야에서는 인체용 의약품의 제조뿐만 아니라 농수산 관련의 bulk 성 단백질 제품의 생산에까지 그 사용범위가 넓어지고 있는 추세이다.

초기의 재조합 단백질 제품들은 인체용 의약품에서 시작되었으므로 작은 투여량과 높은 제품가격이 일반적인 특징이었으며 이로 인해 제품의 품질만이 주된 관심의 대상이었다. 치료가 목적인 인체용 의약품들의 적용대상은 특이적이고 시장 규모가 매우 작은 규모가 대부분이어서 개발기업들에 상업적인 매력을 주기위한 orphan drug 제도 등이 나타나기도 하였다. 그러나 기업적인 측면에서는 작은 시장에서 높은 점유율을 갖기보다는 큰시장에서 작은 점유율을 갖는 것이 유리한 경우가 많은데 이는 관련기술이 보편화되어 경쟁이 심화될 경우에는 더욱 그러하다.

시장의 크기를 결정하는 주요인은 dose당 가격과 투여횟수, 투여대상의 숫자 등으로 볼 수 있으며 시장이 큰 제품들은 대체로 낮은 가격과 광범위한 투여대상을 가지는 경향이 있다. 이의 대표적인 예가 B형 간염백신과 같은 것인데 매우 낮은 가격과 거의 모든 사람을 대상으로 한다는 점이 그 특징이다. 이러한 제품들의 생산이 늘어나는 시점에서 비로소 생산기술 및 생산공정 등이 중요해지는 것이며 이러한 기술들에 상품화의 성패가 달려있다고 해도 과언이 아니다. 근래의 재조합 단백질 제품들은 점점 bulk product로서의 의미를 갖는 분야, 예를 들면 백신 및 다량투여가 필요한 호르몬류 등에서도 개발이 이루어지고 있는 경향이어서 시장의 매력도 점점 커져가고 있는데 당사의 경우도 이러한 경향에 크게 다르지 않게 HBV (B형 간염백신), hGH(인 성장호르몬), bST(소 성장호르몬)등을 상품화하는데 성공하였으므로 이중 성장호르몬들의 개발 사례를 중심으로 재조합 단백질 생산공정의 개발과정과 그 중요성을 기술하고자 한다.

개발사례 및 전망

hGH (human growth hormone : 인 성장호르몬)

인 성장호르몬은 뇌하수체에서 분비되어 인간의 성장과 대사에 작용하는 분자량 22,000 가량의 단백질 분자이다(1). 이는 성장호르몬 결핍으로 인한 저성장증의 아동을 그 투여대상으로 하는데 기존의 개발된 재조합 단백질계 의약품인 림포카인류등은 microgram 수준의 극미량으로도 작용하는데 반해 miligram 수준의 투여량이 필요한 것이 가장 큰 특징이다. 재조합 단백질 기술이 개발되기 이전에는 한 환자를 치료하기 위해 수개의 인간 사체로부터 뇌하수체를 수집하여 추출해야 하였으나(2) 신기술의 등장으로 많은 환자가 혜택을 받을 수 있게 된 것이다.

한번의 주사에 2.5 mg 정도의 hGH 단백질이 필요하므로 다른 의약품들이 실험실이나 pilot 수준의 소규모 생산으로도 연간 필요액을 충당할 수 있었던 것에 비하여 개념을 달리하는 첫 재조합 의약품이 되었다. 또한 투여량이 늘어나고 작은 신장이외에는 모든 기능이 정상인 건강한 소아 또는 소년이 투여대상임으로 인해 새로운 과제들이 동시에 발생하였다. 우선 투여량이 많으므로 인해 이전에 비해 수백배에 달하는 연간 필요량을 공급하기 위한 발현(클로닝 및 발효)이 문제가 되었으며 다음으로 증가된 dose에 따른 훨씬 엄격한 품질기준에 적합한 제품의 생산(정제)이 요구되었다.

균주의 제작은 ADH2/ GAP promoter에 hGH gene을 조합하여 넣은 plasmid를 Yeast에 클로닝하여 이루어졌다(3). (Fig. 1) 이렇게 제작된 균주는 최적의 발효를 통한 발현 조건을 찾기 위하여 여러가지 방법으로 실험되었으며 hGH의 발현에는 저온발효가 hGH의 quality에 효과적임을 알아내었다. 발효 이후의 정제과정에서는 발현의 단계에서 변형된 hGH를 제거하기가 매우 어려운데 저온발효시에는 변형되는 hGH의 비율이 고온발효시에 비해 상대적으로 낮음을 발견하였다(4). 이와 더불어 volumetric productivity를 증가시키기 위한 fed-batch fermentation 조건의 개발도 시도되었으며 이는 promoter의 작동에 의한 hGH의 production stage와 cell growth stage를 분리할 수 있도록 하는 전략하에 행해졌다(Fig. 2). 실제의 feeding은 -controlled mode로 하였으며 이를 low-temperature mode의 발현단계와 조합하여 높은 발현수준을 얻게 되었다(4).

hGH는 의약품이면서도 암환자 등을 대상으로 하는 의약품

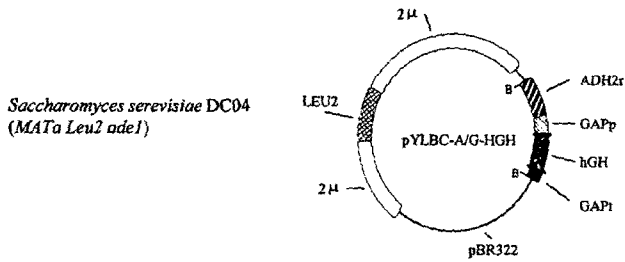


Fig. 1. Strain & Vector for rhGH Production.

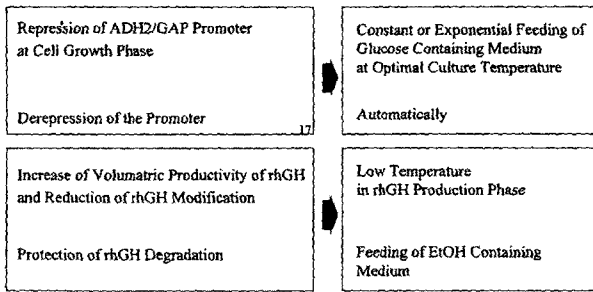


Fig. 2. Strategies for Fed-Batch Fermentation.

들과는 달리 건강상태에 이상이 없는 대상에 다량 투여하므로 그 품질기준이 매우 까다롭다.

또한 이를 상당량의 물량으로 확보해야 하므로 실험실 규모에서 벗어난 process scale에서 그 품질기준을 맞춰야하는 어려운 점이 있었다. 따라서 개발된 정제공정은 매우 긴 과정을 거치게 되었는데 이를 통해 99% 이상의 높은 순도를 갖는 최종 주사제가 생산된다(5). 단백질 정제의 경우에는 목적단백질의 변형형태나 이중체의 제거가 매우 어려운 경우가 많은데 이는 비슷한 물성을 갖는 변형체나 이중체가 여러가지의 물성 차이를 이용하는 정제단계들에서 목적단백질과 같이 행동하는 경우가 많기 때문이다. 인체대상의 주사제에는 이러한 변형체들도 엄격히 규제되기 때문에 비록 면역학적 성질이 유사하고 경미한 표면성질의 차이만을 보이는 것들일지라도 완전히 제거해 주는 것이 바람직하다. 이러한 이유로 이와같이 긴 정제공정을 거쳐 미세한 물성차이를 구별해 내어 이들을 제거하는 것이다. 앞서 기술한 저온발효에서 변형체 단백질의 생성을 억제함이 중요한 이유도 여기에 있는 것이다.

이상의 공정을 거쳐 제조된 최종 주사제를 투여한 효과는 Fig. 3과 같이 실제의 임상시험에서 증명되었다. hGH를 투여하지 않은 대조군에 비해 현저한 성장이 관찰되었다.

기술한 바와 같이 단백질 의약품의 생산공정은 성격이 다른 매우 긴 공정들의 확립으로부터 완성되므로 클로닝, 발효, 정제, 임상시험 등 각 분야의 전담조직들이 유기적으로 협조하여야 함이 필수적이라고 할 수 있다. 또한 목적 단백질에 따라 각 제품별, 공정별로도 매우 다양한 특성을 가질 수 있음이 재조합 단백질 의약품의 특징이므로 목적단백질의 다양성에 대

생물산업

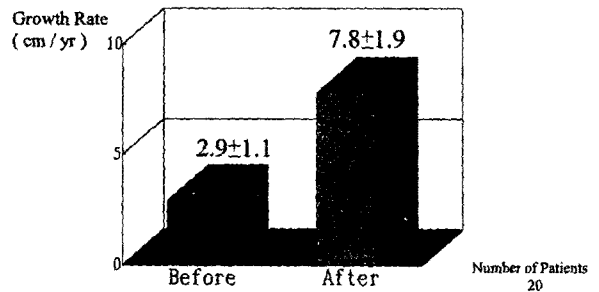


Fig. 3. Growth Promoting Effect of rhGH(Eutropin).

한 대처능력 또한 필수적으로 요구되는 것이다.

bST(bovine somatotropin : 소 성장호르몬)

소성장호르몬(bST)은 190 또는 191개의 아미노산으로 이루어진 분자량 20,000 가량의 뇌하수체 유래 단백질 호르몬으로서(6) 그 작용기작은 인 성장호르몬의 경우와 유사하다. 그러나 이 단백질이 상업적으로 의미있는 이유는 성장의 측면보다는 대사에 영향을 주는 측면 때문인데 1930년대부터 이 단백질을 젖소에 투여하면 산유량이 증가됨이 알려져 왔다(7). 재조합 기술에 의한 외부단백질의 대량생산 이전에는 BST의 원료가 소의 뇌하수체였으므로 그 사용이 실제로는 불가능하였으나 재조합 단백질의 제조기술이 개발됨에 따라 일찍부터 관심의 대상이 되었으며 이의 상업화를 위한 노력이 계속되어 왔다. 농업분야에 적용된 첫 재조합 단백질 기술이었으며 이의 산물이 모든 사람에게 의해 섭취되는 우유였으므로 이의 안전성에 대한 매우 철저한 검토가 이루어지는 과정에서 FDA에 의한 판매허가가 신속히 이루어지지 않았으나 막대한 잠재시장으로 인해 장기간의 연구가 지속되었다. 장기간의 완벽한 안전성 검토후에 Monsanto 사의 bST에 첫 판매허가가 내려졌으며 이전에도 남미등지의 지역에서는 산유량증가에 사용되어 그 효과가 지속적으로 입증되어 오고 있었다.

농업분야의 단백질 제품개발은 기존의 의약품들에 비해 한층 다른 개념이 또다시 필요하며 이에 market적인 측면과 engineering 기술의 면이 매우 중요하다. 즉 개발 및 생산의 순서와 과정은 기존의 것들에 준한다고 볼 수도 있으나 개발의 초기 접근방향과 이에 따른 제약요인, scale 등은 그 비교가 곤란할 정도로 큰 차이를 가지고 있다. 이들은 초기의 타당성 검토와 이에 따른 개발전략이 사업의 성패를 좌우하기 쉬운 농업,식품분야의 제품개발에는 그 중요성이 더욱 크다고 할 수 있다.

market적인 측면이 생산공정의 개발전략과 engineering에 중요한 scale 결정에 미치는 영향을 좀더 자세히 살펴보면 다음과 같다.

목적한 단백질의 gene을 적절한 vector에 끼워서 선택한 숙주세포에 cloning 하는 것은 종종 간단할 때가 많으나 생산된

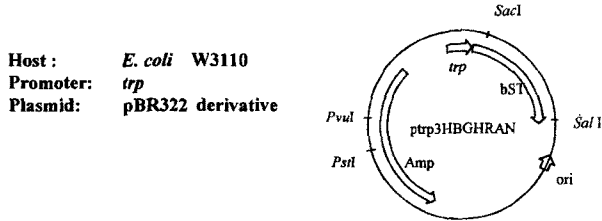


Fig. 4. Strain & Vector for rbGH Production.

제품의 상업적 성공은 생산된 단백질 그 자체의 성질 이외의 여러가지 인자들에 의해 좌우된다. 우선은 앞서 언급한 바와 같이 잠재시장이 사업성에 있어서 가장 중요한데 의약품의 경우에는 orphan drug과 같은 제도등으로 작은 시장에서의 제품 개발도 보호되고 권장될수 있으나 농업분야에서는 이가 불가능하며 때로는 오히려 개발에 대한 저항이 우려될 때도 있는 것이다. 이 잠재시장으로부터 대략의 전체요구량(overall drug dosage)이 예측될 수 있으며 이는 일회 투여량, 투여빈도, 투여 기간에 의해 결정된다. 이상의 것들이 의약품 단백질의 경우와는 달리 생산공정의 개발에서부터 고려되어야 하며 이로부터 플랜트의 potential size (annual output)에 대한 개념도 초기부터 필요하다. 초기부터 최종단계의 생산규모에 대한 고려를 하지 않고 생산공정의 개발을 진행할 경우 실제 사업화 단계에서 적용이 불가능할 수도 있는데 전체공정이 일련의 직렬공정으로 이루어진 정제 등의 공정개발에는 오랜 시간과 많은 data의 축적이 필요하므로 그 손실은 매우 크게 된다. 소 성장호르몬의 개발단계에서 고려된 과정을 좀더 구체적으로 살펴보면 다음과 같다.

플랜트의 물리적 규모는 process의 효율과 연간요구량에 의해 결정되는데 비효율적인 정제공정은 연간요구량이 결정되어 있는 경우에는 더 큰 fermentation capacity를 요구하게 된다. 일단 발효요구량이 결정되고 나면 발효규모는 원료, 인력, 투자비용 등에 의해 확정되고 이들이 다시 발효조 규모, 발효조 숫자, 그리고 요구되는 expression level을 결정한다. expression level은 cell density와 cell당 발현량(specific expression)으로부터 계산되는데 cell density는 발효공정의 개발에 의해서, cell당 발현량은 cloning된 expression system에 의해 주로 결정되며 이들은 비독립적으로 서로 상관관계를 가지고 있으므로 긴밀한 협력 하에서 개발이 필요한 부분이다. 실제로 가능한 최대의 cell mass는 150 g/l 정도로 보고되어 있고 cell weight의 60%가 단백질이고 이의 30%가 목적단백질이라고 하면 발현가능량은 약 30 g/l로 계산되나 cell density와 cell당 발현량의 최적화가 서로 독립적일 수 없으므로 20 g/l가 좀더 현실적인 최대 발현가능량이 될 수 있을 것이다(8). 이는 전달현상 등의 engineering 측면의 변수들이 ideal 상태에 가까운 small scale의 경우에 좀더 적합한 것이기는 하나 초기의 예측에는 도움이 되는 접근 방법이다. 최대의 발현을 구현하기 위해서는 expression system,

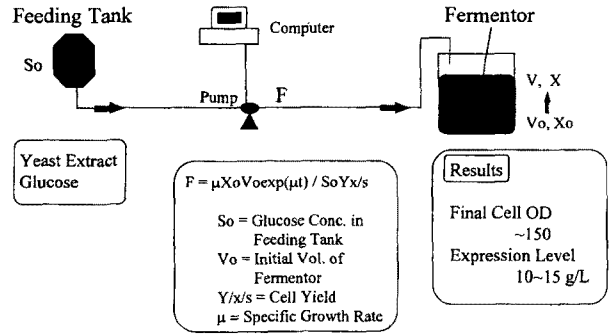


Fig. 5. Fed-batch Scheme for rbGH Production.

숙주세포의 physiology, 발효공정의 engineering 측면에서의 최적화등이 중요함을 예상할 수 있다.

정제공정의 개발에 있어서도 접근방식의 특징이 뚜렷한데 이는 농업, 식품관련 제품의 또 하나의 뚜렷한 특징이다. 제품의 사용으로 얻는 이익이 정해져 있는 경우가 많으므로 일정 범위내에서 목표 제조원가가 정해지고 이에 따라 요구되는 발현량과 정제수율이 결정된다. 이러한 공정개발상의 목표달성의 여부가 상업화의 성패를 직접적으로 좌우하는 경우가 많으므로 어느 단백질 제품에 비해 공정개발의 중요성이 강조되는 것이다. 소 성장호르몬의 경우는 인 성장호르몬에 비해 투여량이 다시 수백배로 증가하므로 매우 높은 발현량과 정제수율이 필요한 동시에 고가의 비용이 드는 공정은 개발 시작단계부터 배제해야 하는 어려움이 있었다.

이상의 개념하에 실제로 이루어진 개발과정은 다음과 같다. 사용된 expression system은 PBR 322 유래 plasmid에 *trp* promoter를 적용하였으며 이를 *E. coli*에 cloning 하였다(Fig. 4). 제작된 균주는 여러가지 유전자 조작을 가해 전체 단백질의 30% 이상의 bST를 발현하게 하는데 성공하였으나 상업화에 성공하기 위해서는 cell O.D. 100 이상의 고농도 발효를 하는 동시에 cell 당 발현량은 감소하지 않아야 하는 과제가 있었는데 fed-batch 공정의 개발로 이에 성공하였다(Fig. 5). 목표발현량이 달성된 후 정제공정의 개발이 계속되어 Fig. 6과 같은 정제공정이 완성되었다. 그림에서 보는데로 일반 단백질의 의약품의 정제공정과 비교할 수 없이 간단한 공정으로 순도 95% 이상의 목적단백질을 얻는데 성공하였으며 이에 따라 상업화가 가능한 수준의 제조원가를 달성하였다. 이는 목표원가가 매우 낮음으로 인해 조건확립으로만 정제효율을 증가시켜야 한다는 매우 까다로운 조건이 있었으나 초기단계에서부터 명확한 목표설정으로 인해 지속적인 공정개발을 할 수 있었던 결과이다. 또한 이는 정제공정 개발뿐만 아니라 높은 발현량에 따른 회수 수율에의 상승효과에도 영향을 받은 것이다. 재조합 대장균 유래 단백질의 정제에서 수율상승과 제조원가 절감의 가장 중요한 인자로 작용하는 것은 대장균내에서 in-

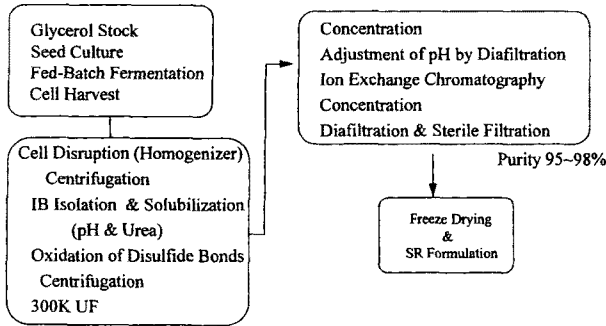


Fig. 6. Overview of rbGH Production.

clusion body로 발현된 단백질분자의 재활성화 (renaturation) 수율이다. 이는 미생물내에서 초과량으로 발현되는 재조합 단백질들에 공통적으로 적용되는 것으로 정제공정 개발에 있어서 매우 중요한 기초기술이기도 하다. 앞서 기술한 바와 같이 시장적 요구에 의해 결정된 단백질 발현 요구량이 전체 단백질의 30% 이상이 될 경우 이는 대장균내의 inclusion body 상태로 목적단백질의 발현이 이루어져야 함이 불가피하다. 따라서 저가, 대량생산의 재조합 단백질일 경우 재활성화 기술이 핵심기술이 되는 경우가 매우 많은 것이다. 당사의 bST의 경우 재중첩(refolding)에 의한 재활성화 수율이 80% 이상 되는 공정이 개발되었으므로(9) 목표수율 및 원가 달성이 가능하였는데 이는 단백질 고유의 성질에도 많은 영향을 받는 공정이므로 다행스러운 일이기도 하였다.

Bulk product의 상품화에 또하나 빼놓을 수 없으며 매우 중요한 단계는 scale-up 과정이 될 것이다. 초기 개발단계에서 마지막 생산단계까지의 scale은 거의 100배 이상 커져야 할 경우가 많은데 이에는 의약품용 재조합 단백질 제조의 경험만으로는 해결할 수 없는 engineering 측면의 고려가 매우 중요하다. scale이 커졌을 때 chemical condition은 유사할지 모르나 각종 transport phenomena의 차이로 인한 결과(특히 수율)의 차이가 실제로 심각하게 발생하였으며 이에 대한 해결은 기초 과학과 공학의 결합없이는 이루어지기 힘든 부분이 많았다. 또한 이러한 종류의 문제에 대한 정보는 공개되어 있지 않은 산업계의 know-how인 경우가 대부분이므로 축적된 경험이 가장 중요한 출발점이 되기도 한다. 목적 단백질과 각각의 공정에 따라 각 경우가 특이하기는 하지만 이상의 과정들은 일단 확립되고 나면 그 자체가 매우 효과적인 know-how로 축적되어 계속되는 또다른 bulk성 재조합 단백질의 개발과정에 중요한 기반기술로 작용하게 된다.

이상의 제조공정외에 bST의 상업화에 필수적인 것이 지속성 제형의 개발이었는데 이 또한 농업분야의 특성에서 기인하는 것으로 볼 수 있다. 인체대상의 의약품은 매일 주사제형의 경우도 큰 문제가 없으나 산유량증가가 목적이며 투여대상이 매우 많은 bST의 경우 매일 주사제형은 그 사용편의성이 생물산업

Average milk yield (kg/d)

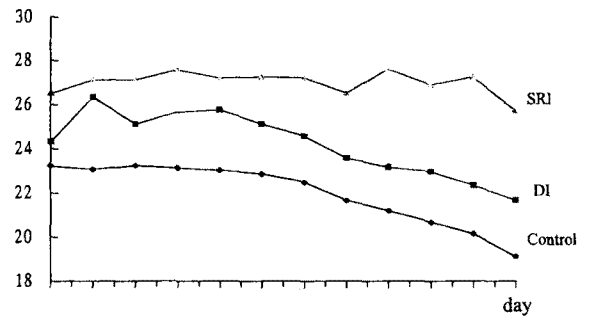


Fig. 7. Average Milk Yields of Control and rbGH Treated Groups.

Table 1. Comparison of Two Somatotropins (LG Chem. vs. Monsanto) (n=90 South Africa)

Control	Boostin	Lactatropin
29.4 kg/d	38.23 kg/d (+8.7)	34.21 kg/d (+5.7)

문제가 되어 상업화에 실패할 가능성이 매우 높은 것이다. 따라서 bST의 상업적 성공에는 지속성 제형의 개발에 의한 투여 편의성의 확보가 또 하나의 전제조건이 되었다. 당사의 경우 일회 투여로 2주간의 약효가 지속되는 지속형(sustained released) 제형의 개발에 성공하여 이 문제 또한 해결하였다.

이상과 같이 개발된 당사의 bST(Boostin)의 산유량 증가 효과는 Fig. 7과 같으며 이는 Monsanto 사의 제품에 비해서도 더 뛰어난 정도의 효과를 보이는 것이었다(Table 1). 이로부터 당사의 원료 bST와 제형의 성능이 상대적으로 우위에 있음이 입증되었다.

기타 성장호르몬과 전망

세계적으로 시판중인 단백질계 성장호르몬은 인 성장호르몬과 소 성장호르몬의 두가지이나 일련의 동물 성장호르몬에 대한 분리 및 정제 작업은 계속되어 왔다. 알려진 것으로는 돼지 성장호르몬(porcine somatotropin), 닭 성장호르몬(chicken growth hormone), 양 성장호르몬(ovine growth hormone) 및 다수의 어류 성장호르몬들이 있다(10,11,12,13,14). 당사는 이중 다수에 대한 클로닝을 끝내고 개발을 진행중에 있으나 이중에서도 어류 성장호르몬의 개발에 관한 특징과 그 전망에 대한 기술을 하고자 한다.

어류의 종류는 매우 많아 이에 따른 성장호르몬의 종류도 그만큼 다양하므로 계속적인 cloning이 이루어지고 있는 상황이지만 이들은 그 중 특이성이 그리 뚜렷하지 않은 특징이 있어 잠재시장의 세분화의 우려는 크게 염려되지 않는다. 더우기 조류나 포유류등의 진화 계통상의 상위 동물의 성장호르몬도 어류의 성장속도 증가에 효과가 있는 것으로 알려져 있어 이 또한 흥미로운 사실이다(15,16,17,18). 알려진 재조합 어류

Table 2. Recombinant Fish Growth Hormones.

Size	Flounder	173aa	4 Cys
	Bonito	185aa	
	Salmon	188aa	
Homology	Striped Bass		
	Tuna	90%	
	Flounder	71%	
	Salmon	64%	
	Carp	55%	
	Human	38%	

LG Biotech보유 : 연어, 장어, 광어, 우럭 etc

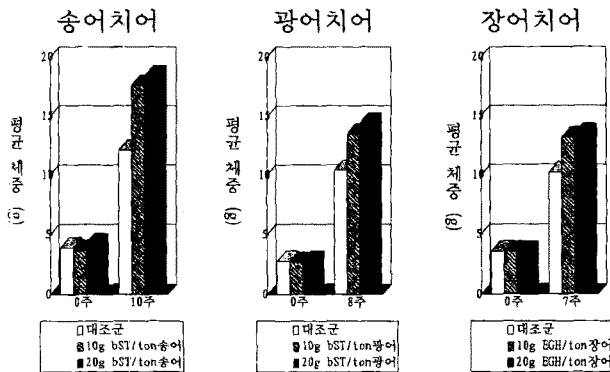


Fig. 8. The Effect of Growth Hormone to Fish Growth.

성장호르몬들의 크기와 homology를 비교해 보면 Table 2와 같은데 뇌하수체 추출 또는 재조합 성장호르몬을 종이 다른 어류에 투여할 경우에도 성장속도의 증가효과가 있음이 알려져 있다.

기존의 성장호르몬에 비해 가장 큰 특징은 단백질의 경구투여가 어류의 경우에는 가능하다는 것이다(19,20,21,22). 이는 투사가 현실적으로 불가능한 어류에의 응용에 있어서는 다행스러운 일이라 할 수 있는데 이는 개발 process 상에도 큰 영향을 미치는 요인이다. 경구 투여용 단백질 제제는 그 투여량이 매일 주사형에 비해 훨씬 커지는 대신에 요구되는 순도의 측면에서는 덜 엄격하다는 점이 중요하며 이로 인해 효소 등과 같은 bulk성 product에 더욱 가까운 성질을 가지게 되는 것이다. 실제로 당시의 *in vivo* 실험에서 재활성화만 완료된 소 성장호르몬을 송어, 넙치(광어), 장어, 이스라엘 잉어등에 경구 투여해 본 결과 그 성장속도나 경구독성이 정제된 소 성장호르몬의 경우와 큰 차이가 없음을 밝혔다(Fig. 8). bST를 투여한 각 어종의 성장속도는 대조군에 비해 평균 1.5배까지의 값을 보였는데 이는 실제 양식 산업에서는 상당한 의미를 지니는 것으로 평가되었다. 출하시기를 조절하는 것이 사육비용의 절감과 더불어 큰 매력으로 평가되었으며 근래의 양식산업이 급속히 성장하고 있음을 고려할 때 이는 상당한 잠재시장을 예고하는 것이기도 하다.

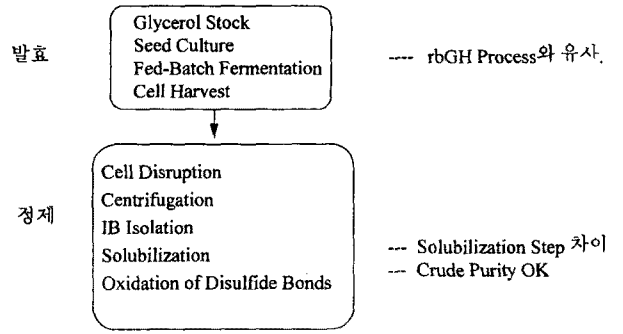


Fig. 9. Overview of rfGH Production Process.

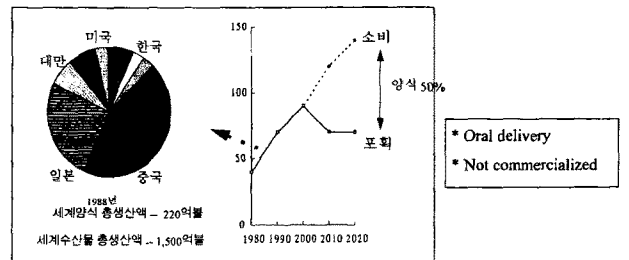


Fig. 10. rfGH의 전망

소 성장호르몬의 어류용 사용법의 개발과는 별도로 재조합 넙치 성장호르몬(Flounder growth hormone) 및 장어 성장호르몬(Eel growth hormone)도 개발되었는데 이는 앞서 기술한 bST의 개발을 통해 축적된 기술을 바탕으로 이루어졌다. 단백질은 그 종류에 따라 매우 다른 물성을 가지는 것이 대부분으로 재조합 fGH의 경우에도 재활성화 단계이후의 정제공정은 bST의 경우와는 완전히 달리 확립되었으나 개발의 진행 및 전략수립의 경험과 inclusion body의 회수 및 처리등의 단계는 그대로 적용이 가능하였다(Fig. 9). 확립된 공정에 의해 생산된 재조합 넙치 성장호르몬은 실제 넙치치어에 경구 투여한 결과 대조군에 비해 월등히 빠른 성장속도가 관찰되었고 이후의 개발과정이 계속 진행중인 상태이다. 어류 성장호르몬에 대한 잠재 시장의 전망은 Fig. 10에 나타난 바와 같이 어류 소비 증가에 따른 양식업의 성장 가능성에 비추어 볼 때 개발의 가장 중요한 인자라도 볼 수 있는 market potential의 측면에서 그 잠재성이 충분한 것으로 판단된다.

결론

LG 화학의 재조합 단백질 생산공정의 개발사례를 성장호르몬의 개발경험을 위주로 하여 살펴보았다. 상대적으로 고부가 가치 제품이며 의약품인 인 성장호르몬은 경제성(생산원가)보다는 품질(고순도)에 주안점을 두어 생산공정이 개발되었고, 소 성장호르몬의 경우는 경제성을 우선적으로 고려하면서 순도 및 활성에 중점을 둔 공정을 개발하였는데 이는 현재 시판

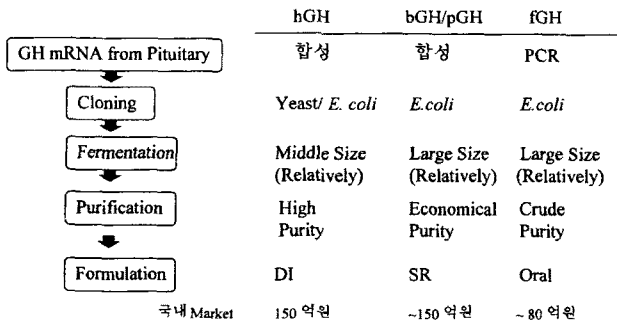


Fig. 11. Comparison of Recombinant Growth Hormones.

중인 미국기업의 제품과 비교해 효력과 경제성의 면에서 우위에 있는 것으로 보아 성공적인 개발 사례로 볼 수 있다. 어류 성장호르몬의 생산공정은 순도가 주사제에 비해 다소 낮더라도 활성이 있으면서 경제성이 극단적으로 요구되는 점이 소 성장호르몬의 경우와는 또 다른 특징이나 소 성장호르몬의 개발시 축적된 경험을 상당부분 공유할 수 있어 그 개발기간이 훨씬 단축되는 효과가 있었다.

이상의 공정들을 요약하면 Fig. 11과 같은데 이로부터도 공통적인 면과 각각의 다른 특성등을 잘 고려하여 개발되어야 함을 알 수 있다. 각각의 재조합 단백질의 생산공정 개발에 있어서 공통적인 것은 일련의 개발 process인데 이에서 가장 중요한 것은 각 단계, 즉 클로닝, 발효, 정제, 제제의 단계들이 유기적으로 협조하여 project 별의 가장 중요한 목표를 추구하는 것이며 이러한 과정 수행 자체가 개발의 know-how로 축적된다는 사실을 경험하였다.

초기의 의약중심의 바이오테크놀로지에서 그 범위가 점점 확대되어 가야 할 지금의 도약기에 있어서 이상과 같은 농, 축산 또는 식품관련 분야의 제품들이 계속 출시되어 전체 biotech 산업과 학계가 동시에 활성화되는데 당사의 개발사례가 도움이 되기를 바란다.

참고문헌

1. Li, C. H. and Starman, B. 1964. *Biochem. Biophys. Acta.* **86**, 175.
2. Raben, M. S. 1959. *Recent Progr. Horm. Res.* **15**, 71.
3. Cho, J. M., Lee, Y. B., Lee, T.G. and Park, Y. W. 1988. R.

O.K. Patent Application 88-18191.

4. K. B. Han 1995. BPERC Int. Symp. 63.
5. Won, T. Y., Jeh, H. S., Kim, C. H., Choi, H. B., Han, K. B. and Park, S. J. 1991. *Korean Biochem. J.* **24**, 278.
6. Dellacha, J. M., Santome, J. A. and Paladini, A. C. 1968. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **148**, 313.
7. Asimov, G. J. and Krouze, N. K. 1937. *J. Dairy Sci.* **20**, 289.
8. Calcott, P. H., Kane, J. F., Krivi, G. G. and Bogosian, G. 1988. *Dev. Indust. Microbiol.* **29**, 257.
9. Jeh, H. S., Lee, H. G. and Lim, G. Y. 1992. R.O.K. Patent Application 92-25905.
10. Abdel-Meguid, S. S., Sheih, H. S. and Smith, W. W. 1987. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **84**, 6434.
11. Wingfield, P. T., Graber, P., Buell, G., Rose, K, Simona, M. G. and Burleigh, B. D 1987. *Biochem. J.* **243**, 829.
12. Langley, K. E., Berg, T. F., Strickland, T. W., Fenton, D. M., Boone, T. C. and Wypych, J. 1987. *Eur. J. Biochem.* **163**, 313.
13. Saito, A., Sekine, S., Komatsu, Y., Sato, M., Hirano, T. and Itoh, S. 1988. *Gene* **73**, 545.
14. Sekine, S., Mizukami, T., Nishii, T., Kuwana, Y., Saito, A., Sato, M., Itoh, S. and Kawauchi H. 1985. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**, 4306.
15. Down, N. E., Dye, H. M., Donaldson, E. M. and Souza, L. M. 1988. *Fish Physiol. Biochem.* **5**, 49.
16. Down, N. E. Donaldson, E. M., Dye, H. M., Boone, T. C., Langley, K. E. and Souza, L. M. 1989. *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* **46**, 178.
17. Prack, M., Antonie, M., Caiati, M., Roskowski, M., Treacy, T., Vadcnik, M. J. and Vlaming, V. L. 1980. *Comp. Biochem. Physiol.* **67A**, 307.
18. Higgs, D. A., Donaldson, E. M., McBride, J. R. and Dye, H. M. 1978. *Can. J. Zool* **56**, 1226.
19. Hertz, Y., Tchelet, A., Madar, Z. and Gertler, A. 1991. *J. Comp. Physiol. B* **161**, 159.
20. Georgopoulou, U., Sire, M. and Vernier, J. 1985. *Biol. Cell.* **53**, 269.
21. McLean, E. and Donaldson, E. M. 1990. *J. Aquat. Animal Health* **2**, 1.
22. Bail, P. L., Sire, M. and Vernier, J. 1989. *J. Exp. Zoology* **251**, 101.