

2000년 여름
 인간 유전자지도 초안 완성과 더불어
 마무리 단계에 와있는
 인간 지놈프로젝트는 머지않아
 생물학의 기본적인 해답을 줄 수 있는
 인간 프로테오믹스로 대체될 것이다.
 세포의 주요한 기능은
 단백질의 복잡한 연쇄작용으로 이뤄지는데
 이런 과정을 이해함으로써
 암과 당뇨병 치료용의
 더 좋은 약품을 개발하는
 새로운 전기를 마련할 것이다.

인간프로테오믹스 프로젝트 (Human proteome project)

지놈프로젝트 이을 생물공학의 대역사

단백질을 신속하게
 분리(單離)하는 장치

찰스 다윈 이래 가장 위대한 생물학적 업적의 하나로 평가되고 있는 인간지놈프로젝트가 마침내 2000년 여름 인간 유전자지도의 초안의 완성과 함께 마무리단계로 들어간다. 그러나 지놈의 배열을 해독한 것은 인간이 어떻게 성장하고 어떻게 질병에 걸리는가 이해하는 기나긴 여정의 첫 발을 내디딘데 불과하다.

따라서 인간지놈프로젝트는 머지 않아 생물학의 기본적인 여러 의문에 대해 해답을 제공할 수 있는 인간프로테오믹스(완전한 인간단백질세트)프로젝트로 대체될 것이다. 대부분의 유전자는 살아 있는 세포의 핵심체인 단백질을 생산하는 청사진의 역할을 한다. 의사들은 질병을 이해하기 위해 이런 단백질의 활동과 기능을 조사할 필요가 있다. 따라서 지놈을 연구하는 '게노믹스'는 단백질을 연구하는 '프로테오믹스'에게 자리를 내주게 될 것이다. 세포의 주요한 기능은 단백질의 복잡한 연쇄작용으로 이루어진다. 이런 과정을 이

해함으로써 암과 당뇨병 치료용의 더 좋은 약품을 개발하는데 사용할 수 있다.

새로운 지놈기술을 가지고도 동물과 인간 임상실험을 거쳐 시판하기까지 신약 개발에는 10년에서 15년의 세월이 걸린다. 그러나 프로테오믹스는 신약개발 초기에 안전하고 보다 효과적인 후보약품을 가려내어 그 기간을 2~3년 단축할 수 있다.

■ 해묵은 과제

미국을 비롯한 선진국 학계의 연구센터와 제약회사들은 유방암과 심장병 그리고 알츠하이머병에 이르는 광범위한 질병을 진단하는데 이미 프로테오믹스를 사용하고 있다. 미국립암연구소와 식품의약청은 초기의 결장암, 유방암 및 그 밖의 암과 관련된 단백질을 확인하기 위해 '조직 프로테오믹스 이니시어티브' 사업에 수백만달러를 지원하고 있다. 한

편 바이에르, 머크 및 파이저를 포함한 제약회사들은 다른 연구노력을 보완하기 위해 프로테오믹스 사업에 공동 협력하기 시작했다.

프로테옴을 이해하려는 노력은 새삼스러운 것은 아니다. 1980년 미국 과학자들은 '인간단백질 인덱스'라고 불리는 사업을 제안했으며 미 의회는 연구개발 자금을 지원할 것을 진지하게 고려했다. 그러나 이 계획이 발족하기 전에 정치적 추세는 인간지놈프로젝트쪽으로 유리하게 돌아갔다. 당시의 대세는 DNA와 작업하는 것이 훨씬 쉽기 때문에 단백질에 매달려서 시간을 낭비해서는 안된다는 것이었다.

실상 단백질에 비하면 DNA분자는 매우 간단했다. DNA 분자는 4개의 염기로 구성된 긴 2중나선이다. 그러나 단백질은 복잡하고 예측할 수 없는 형태로 접혀 있다. 이들 분자는 각기 독특한 화학성분을 가진 아미노산이라고 불리는 20개의 구성블럭으로 되어 있다. 이것만 해도 단백질의 해독은 DNA보다 훨씬 어려운데 한개의 세포가 사용하는 단백질세트는 끊임없이 변하기까지 한다. 어떤 단백질은 분해되어 수분 내에 그 구성분이 재순환되는가 하면 한편으로는 몇시간 또는 며칠동안 세포 속에서 존속할 수 있다. 단백질 분자의 표면은 쉬지 않고 수정되는데 사탕분자가 첨가되기도 하고 어떤 분자에는 인산염(磷酸鹽) 분자가 달라붙기도 한다. 이런 첨가물은 단백질을 활성화 또는 불활성화시킬 수 있다. 과학자들은 인간지놈 속의 약 10만개의 유전자가 수백만개의 다른 단백질을 만들 수 있다고 어렵고 있다.

물론 인간지놈프로젝트가 완성된 덕분에 단백질연구에 가속이 붙는다는 것은 더 말할 나위도 없다. 지놈믹스가 없었다면 프로테옴연구는 훨씬 어려웠을 것이다. 그러나 과학자들은 중요한 유전자자료로 '무장'을 해도 10억분의 1g 정도의 극미량의 단백질을 탐지하고 그 특성을 밝힐 수 있는 강력하고 민감한 장치를 개발할 필요가 있다. 가장 중요한 단백질종에는 허망할 정도로 양이 적은 것이 많다. 1990년대 중반에 바이오시스템사가 개발하여 셀레라사가 사용한 강력한 유전자판독기는 10만개의 유전자를 해독하는 능력을 가졌었다. 이런 장치는 인간지놈의 해독을 계획보다 5년이나 앞당겨 마무리할 수 있었던 이유중의 하나다. 1백만개의 단백질의 비밀을 풀어야 할 프로테오믹스에서는 더욱 강력한 기술이 필요했고 이런 장비들은 속속 등장하기 시작했다. 이미 영국 옥스퍼드의 옥스퍼드 클리코사이언시스사,

미국 메릴랜드주 로크빌의 라지스케일 바이올로지사 그리고 윌리엄즈의 프로템 시스템즈는 혈청이나 오줌샘플에 내포된 단백질을 분리하는데 사용되는 젤리같은 폴리머판을 축소하는 정교하고 신뢰성있는 방법을 개발했다. 이들은 20개의 다른 구성블럭을 신속하고 정확하게 판독하는 방법도 발견했다.

현재의 분리 및 해독장비는 과학자들이 원하는 자동식보다 빠르지는 못할지 모르나 컴퓨터시스템이 다룰 수 있는 것보다 단백질에 관한 더 많은 정보를 쏟아내고 있다. 이것은 언제나 새로운 의약품용 표적을 갈망하는 제약회사들의 호기심을 자극했다. 예컨대 라지스케일 바이올로지사는 24개의 제약 및 생물공학회사들과 계약을 맺는가 하면 옥스퍼드 클리코사이언시스사는 최소한 6개사와 계약을 맺었다. 프로테옴 시스템즈사는 여러 작물이 만든 단백질을 모두 분류하기 위해 인디애나폴리스 소재의 다우 아드로사이언시스사를 포함하여 여러 기업들과 계약을 맺고 있다.

그러나 단백질의 목록을 작성하는 것은 프로테오믹스의 힘을 조절하는 한가지 방법이다. 제약회사들은 정상적인 세포가 병들게 될 때 발생하는 단백질의 변화를 이해하려고 노력하고 있다. 옥스퍼드 클리코사이언시스사와 제휴한 파이저사는 프로테오믹스를 사용하여 알츠하이머병의 여러 단계를 규정하는 생물학적 표지물을 밝히려 하고 있다. 실제로는 여러 형태의 알츠하이머병을 가진 환자로부터 채취한 수백가지의 척수액 샘플을 분석하고 건강한 사람의 샘플과 비교하는 작업이다. 그 목표는 샘플간의 핵심적인 차이를 찾아 이 지식을 세포수준에서의 병의 진행상태를 도표로 작성하는 것이다.

현재는 의사들이 알츠하이머병을 결정적으로 진단하기 위해 일련의 지루한 기억력시험을 해야 한다. 그러나 의사들이 이 질병의 초기를 말기로부터 식별하거나 또는 무병으로부터 식별하는 독특한 짝의 단백질을 발견하기 위한 프로테오믹스를 사용할 수 있다면 엄격하고 객관적인 진단방법을 갖게 될 것이다. 예컨대 A단백질과 B단백질을 가진 환자들은 가벼운 기억력상실 증세의 알츠하이머병을 가질 수 있다. 그러나 X단백질과 Z단백질을 가진 환자들은 특별한 치료가 필요한 심한 증세의 알츠하이머병을 가질 수 있다. 이런 정보를 알고 있으면 의사들은 주관적인 증세를 진정한 생물학적 변화와 연관시킬 수 있다.

효과적인 진단법

암은 프로테오믹스가 큰 소득을 거둘 수 있는 다른 하나의 분야라고 연구자들은 생각하고 있다. 1998년 미 식품의 약청의 이마뉴엘 페트리코인박사와 미 국립암연구소의 랜스 리오타박사는 난소암, 전립선암 및 다른 암의 초기 발병과 특별히 관련이 있는 단백질 표지물을 확인할 수 있게 설계된 프로그램을 발족시켰다. 이들은 병소가 성장하여 온몸에 번지기 시작하기 전에 이런 초기의 표지물이 종양전 상태의 병소를 발견할 수 있는 보다 좋은 진단테스트를 개발하는 길을 열어 줄 수 있다고 기대하고 있다. 지금까지 이 사업은 가장 일반적인 암의 하나인 전립선암용으로 이미 널리 사용되는 PSA 외에도 여러 가지 새로운 표지물을 포함하여 전종양세포에서 30여개의 새로운 단백질 표지물을 밝혀냈다.

프로테오믹스는 또 의학연구자들에게 신약과 기존약의 잠재적인 부작용에 관한 중요한 정보를 제공한다. 현재 주요한 난제는 많은 의약품이 예측할 수 없는 독성 때문에 임상 개발의 최종단계에서 실패한다는 것이다. 프로테오믹스는 제약회사들이 수백만달러를 투자하기 전에 잠재적으로 생명을 위협하는 화합물질을 제거하는데 사용할 수 있을 것이다. 예컨대 과학자들은 서로 다른 실험약이 간장이나 또는 신장 등 주어진 조직의 단백질에 어떤 영향을 줄 것인가 테스트할 수 있다. 그래서 가장 작은 변화를 일으키는 약이 가장 안전한 약이 된다.

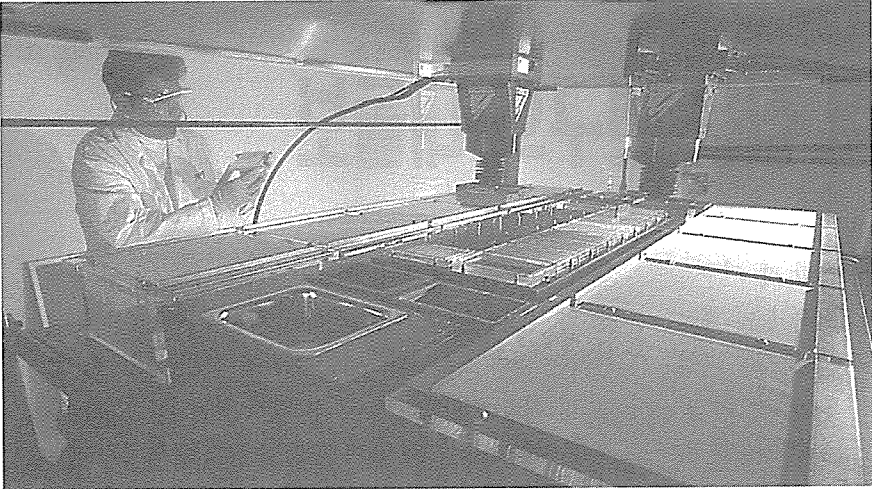
세포나 조직 내의 단백질을 모두 단리하고 측정하는 엄청난 일을 조정하는 것은 어렵기 때문에 쿠라젠, 마이리아드 제네틱스 및 하이브리제닉스사를 포함한 일부 기업들은 보다 간편한 접근방법을 모색하고 있다. 이들은 인술린수준과 관련된 새로운 단백질의 특정그룹을 찾아내어 이 단백질의 기능을 측정한다. 예컨대 마이리아드사는 한 제약회사와의 연구에서 특정한 질병과 관련되었다고 알려진 10종의 단백질을 채취하여 2백여종의 단백질을 추가로 발견하는데 사용했으며 그중의 하나는 유망한 약품표적이 될 것 같다. 불과 2~3개월간의 작업으로 마이리아드사는 제약회사에게 중요한 생물학적 정보 뿐 아니라 대형 신약에 관한 귀중한 실마리를 제공했다.

생물공학기업과 대학의 연구자들은 프로테오믹스 속에 숨은 비밀을 밝히는데 좋은 출발은 했으나 아직도 해명해야 할

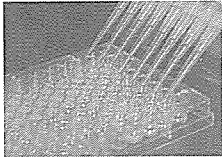
일들이 많다. 프로테오믹스는 분석하기가 너무나 어려워서 큰 건초더미 속에서 바늘을 찾아 낼 수 있을 정도로 민감한 기술은 전혀 기대할 수 없다고 생각하는 과학자들이 많다. 단백질 암호를 풀자면 많은 세월과 새로운 기술혁신이 필요하다. 이 작업은 또 막대한 계산력과 저장용량이 필요하다. 그래서 셀레라사는 단백질분리장치는 물론 단백질분석용의 고속질량분석기를 포함하여 1백기의 기계를 들여놓고 현재 50테라바이트의 지놈데이터를 저장할 수 있는 1억달러 슈퍼컴퓨터의 용량을 10배로 확장할 계획이다. 프로테오믹스는 걸음마단계에 있을지 몰라도 새로운 후(後)지놈시대의 동이 트고 있는 것이다.

■ 치열한 경쟁

셀레라사가 지난 4월 처음으로 유전자배열해독을 모두 마쳤다고 발표하자 이 회사의 주가는 24%나 뛰었다. 그러나 인간의 유전부호 해명을 둘러싼 드라마에서 이런 경쟁은 끝이 아니라 시작에 불과하다. 실상 제약회사와 생물공학기업들은 유전정보의 홍수 속에 빠져 허우적거리고 있을 정도이다. 이제 진정한 경쟁은 누가 먼저 지놈을 분석할 도구를 개발하는가 하는 것이다. 그런데 이번에도 벤터는 인간지놈 계획의 경우처럼 선두를 달릴 수 있을까? 셀레라사가 지놈 경쟁에서는 이겼을지는 몰라도 “상업적인 견지에서 볼 때 지놈해독은 완전히 시간낭비다”고 인사이트사 회장 로이 화이트필드는 주장하고 있다. 그의 주장에 동의하는 전문가들은 많지 않으나 지놈을 쓸모있게 이용하는 일은 결코 쉽지 않다는데는 모두 수긍하고 있다. 첫번째 문제는 DNA사다리의 30억개의 가로장중에서 약 3%만이 유전자를 형성하고 있다는 것이다. 일반적으로 ‘정크(잡동사니)’로 불리는 나머지 DNA는 유전자들 사이의 공간만 아니라 유전자 자체내에 구멍을 매우고 있다는 것이다. 무슨 이유로 이런 ‘정크’가 존재하는지 아는 사람은 아무도 없다. 유전자와 유전자가 만드는 단백질은 새로운 치료를 고안하는 열쇠를 쥐고 있기 때문에 찾을 수만 있다면 이 3% 속에 황금이 들어 있는 셈이다. 그러나 문제는 지놈이 아무도 읽는 방법을 알지 못하는 언어로 적혀 있다는 점이다. 과학자들은 유전자가 있다는 것을 자동으로 표지하는 패턴이 있다는 것을 알고 있고 이런 패턴을 알아보는 정교한 컴퓨터 프로그램을 개발했다. 예컨대 지난 5월8일에는 미국 오클랜드의 인터



밀레니엄사는 잠재적인 의약품 표적을 확인하기 위해 수천개의 DNA 배열을 선별하는데 로봇을 사용한다.



넷기업인 더블트위스트사가 이미 공공데이터베이스에서 얻을 수 있는 지놈배열정보를 분석하여 10만5천개의 유전자의 개략적인 위치를 정밀하게 파악했다고 발표하여 큰 관심을 모았다. 그러나 이런 컴퓨터 예측은 하나의 추정에 지나지 않는 것은 이미 셀레라사의 과실과리 유전자의 컴퓨터 프로그램에서 드러났다. 다른 기업들은 경쟁정책을 밀고 있다. 인사이트사와 휴먼지놈사이언스사는 벤터가 개척한 방법으로 유전자가 세포의 다른 곳의 단백질공장에 보낸 명령을 탐색함으로써 유전자를 확인하고 있다. 이 두 기업은 데이터가 불완전하고 잘못되었다는 비판에도 불구하고 이미 거의 모든 인간유전자 조각을 발견했다. 그러나 벤터는 “우리가 지놈을 출판할 때 이 두 기업의 데이터베이스는 쓸모가 없게 된다”고 주장하고 있다.

■ 60억의 고객

유전자보다 단백질연구에 매달린 일부 기업들의 목표는 결국 약 1백만개의 인간단백질을 찾아내어 그 내용을 이해 하자는 것이다. 봄을 일으키고 있는 프로테오믹스라는 이 새로운 분야의 선발기업에는 미리어드 제네틱스, 사이트젠 그리고 쿠라젠과 같은 기업들이 있다. 미리어드사의 과학자들은 어떤 단백질이 다른 단백질과 상호작용을 하는가를 신속하게 찾는 방법을 고안했다. 그 결과 이들은 유방암과 같은 질병에서 장래가 촉망되는 표적이 될 수 있는 새로운 단

백질을 찾는데 사용할 새로운 단백질 망을 만들고 있다. 여러 다른 생물공학기업들도 뛰어 들고 있다. 예컨대 인사이트사는 몸의 각 부분의 단백질지도를 작성하는 야심찬 계획을 갖고 있다. 이들은 분자수준에서 인간해부도를 작성할 생각이다. 인사이트사는 이미 수천개의 단백질에게 어떤 영향을 미칠 것인가를 알기 위해 연구실에서 신약 후보를 실험하기 시작했다.

한편 하루에 1백만개의 단백질을 해독할 수 있는 시설을 건설하고 있는 셀레라사는 단백질 칩과 몸의 모든 형의 세포내의 단백질 활동을 작성하는데 사용하는 다른 기술을 개발할 계획이다. 벤터는 이런 노력이 엄청난 소득을 가져 올 것이라고 생각하고 있다. 그는 먼저 약으로 사용할 수 있는 새로운 호르몬과 그밖의 단백질을 발견하게 될 것을 기대하고 있다. 더욱이 지노믹스와 단백질 데이터의 결합은 단독으로 사용하는 경우보다 훨씬 큰 가치를 제공할 것으로 보고 있다. 벤터는 인사이트와 같은 다른 기업도 같은 전략을 따를 것이나 그의 데이터는 훨씬 더 완벽하고 없어서는 안되는 것이라고 주장하고 있다. 그는 자기의 데이터베이스의 정보는 매우 귀중하지만 접근이 쉬워서 보통사람도 자기의 유전자를 알기 위해서는 이 데이터베이스를 사용할 수 있어 셀레라사의 고객은 지구상의 60억 인구라고 주장하고 있다.

한편 이런 정보의 홍수 속에서 컴퓨터는 생물학에서 가장 중요한 도구의 하나가 되었다. 인간의 12만개에 이르는 유전자와 1백만개의 단백질 하나하나에 대해 수만종의 약이 미치는 영향을 측정하는 일은 컴퓨터없이는 불가능하기 때문이다. 인간 지놈의 30억개의 DNA조각과 수천개의 미지의 단백질 배열을 비교하자면 컴퓨터는 필수적인 도구가 된다. 그러나 정보문제가 일단 해결되면 과학자들은 다양한 가능성과 만나게 된다. 이들은 완전한 인간지놈 배열과 모든 새로운 도구를 가지고 오랫동안 바쁘게 지낼 것이다. 일부에서는 이런 현상을 ‘밀레니엄을 위한 완전고용법’이라고 말하고 있다.

단백질 칩은 연구의 대들보

한꺼번에 수천개의 유전자를 분석해야 할 때 연구자들은 오래 DNA칩에 기댄다. 어피메트릭사 등이 제작한 이 칩은 표면에 수천개의 미세한 DNA조각이 배열된 엄지손톱 크기의 유리나 플라스틱 웨이퍼다. 이 칩은 제노믹스를 오두막사업으로부터 대규모의 자동화 비즈니스로 탈바꿈시킨 중요한 발명품이다. 이제 연구자들이 완전한 인간단백질세트인 프로테옴연구에 착수하면서 단백질 칩은 연구의 대들보의 하나가 될 것으로 생각하고 있다.

앞으로의 프로테옴연구는 먼저 인간 프로테옴에서 모든 단백질을 인식하는 백만개 안팎의 항체를 만드는 일부터 시작한다. 다음은 파킨슨병 환자나 정상적인 환자의 척수를 몇방울 칩에 떨어뜨린다. 샘플의 단백질의 일부가 칩의 항체와 짝을 지어 결합한다. 이 단백질은 형광염색으로 라벨을 붙였기 때문에 레이저의 도움으로 적색 또는 녹색 또는 황색의 빛을 내는 작은 조각으로 볼 수 있다.

파킨슨병 환자의 단백질 패턴은 정상적인 환자의 것과는 몇가지 점에서 판이하게 다르다. 이런 불일치(不一致)를 추적하는 가운데 그 원인을 제공하는 단백질을 찾음으로써 정상적인 환자에게는 있지만 파킨슨병 환자에게는 없는 단백질을 신속하게 확인할 수 있다. 또 이런 방법으로 파킨슨병의 원인을 직접 지적할 수 있게 된다.

그러나 단백질은 DNA타레보다 훨씬 복잡하기 때문에 DNA 칩에서 단백질 칩으로 뛰어넘기가 쉽지 않다. 최근 간단하고 값싼 DNA 칩을 개발하는데 결정적인 역할을 한 스탠퍼드대학의 생화학자 패트릭 브라운과 그의 대학원생 브라이언 하브는 단백질 칩의 가능성을 실험하는 파일럿연구를 마쳤다. 이들은 다른 연구실에서 얻은 항체들을 유리칩 위에 놓고 어떤 것이 이들과

결합하는가를 관찰했다. 이들이 실험한 1백20종의 항체 중 약 3분의 1은 그들의 단백질 짝들과 특정하게 결합한다는 것이 드러났다. 이런 결과에 힘을 얻은 브라운은 이 기술을 확대하여 6개월 내에 임상샘플실험을 개시할 계획이다. 그래서 이 칩을 값싼 진단도구로 만들 생각이다. 예컨대 임신검사를 하기 위해 검사실에 오줌 샘플을 보내는 대신 의사가 오줌 몇방울을 칩에 떨어뜨려 단백질의 변화를 정밀검사함으로써 임신 여부를 알 수 있다.

셀레라 지노믹스사의 사장 크레이그 벤티는 이런 단백질 칩이 인간 프로테옴의 비밀을 푸는 열쇠의 하나라고 믿고 있다. 벤티는 단백질 칩을 사용하여 주어진 세포 내에서 단백질간에 발생하는 복잡한 상호반응망을 밝혀낼 계획이다. 그는 이 기술이 DNA를 필요로 했던 것과 완전히 대치할 것으로 생각하고 있다.

그러나 이런 변화는 하루 아침에 이루어지는 것은 아니다. 인체 내의 모든 단백질 변종과 싸울 수 있는 특정한 항체를 만드는 일은 쉽지 않아서 한 종을 만드는 데만도 여러 달이 걸린다. 미국 시애틀 소재 워싱턴대학 분자생물학자 루돌프 애버솔드는 단백질 칩은 엄청난 잠재력을 갖고 있으나 연구용 도구로 사용하려면 아직도 오랜 세월이 걸린다고 지적하고 있다.

애버솔드의 연구실에서는 단백질의 분리를 최소화 및 자동화하는 다른 종류의 칩을 만들려고 노력하고 있다. 그는 단백질 칩의 세계에서 아피마프릭스사가 되려고 하는 팔로 알토 소재의 사이퍼젠 바이로시스템즈사와의 경쟁을 피하기 어렵게 되었다. 단백질 칩이 결국은 어떤 형태를 갖게 될 것인가는 아직도 알 수 없으나 연구자들이 인간단백질 속에 묻혀 있는 수수께끼를 풀자면 이런 정교한 도구는 없어서는 안될 기본장비가 된다.①7

〈春堂人〉