

해양천연물의 현황과 미래



서영완, 교수
한국해양대학교 해양과학부
Tel) 051-410-4328
E-mail) ywseo@kmaritime.ac.kr

지금까지 천연물은 많은 효과적인 의약품들 우리에게 제공하여 왔다. Quinine이나 Morphine과 같은 오래된 의약품을 비롯해서 Paclitaxel(Taxol™), Camptothecin, Etoposide, Mevastatin, Artemisinin 등 새로운 의약품들까지 천연물에서 발견되었다. 통계적으로 천연물이거나 천연물에서 유래된 합성 유도체가 의약품 시장에서 차지하고 있는 비중이 전체 의약품 시장의 50% 이상을 차지하고 있음을 보아, 여전히 천연물은 새로운 의약품 개발의 보고로서 매우 중요한 위치를 차지하고 있음을 알 수 있다. 세계보건기구(WHO)에 의하면 세계 인구의 80%가 여전히 전통 약물을 사용하고 있음이 밝혀졌으며, 또 다른 자료에 의하면 1983년과 1994년 사이에 새로운 의약품의 39%가 천연물 그 자체이거나 거기에서 유래된 물질인 것이 확인되었다. 어떤 경우에 최초로 분리된 천연물 자체는 그렇게 생리활성이 강하지 않으나, 화학적으로 변형을 시킴으로써 임상적으로 유용한 의약품이 되는 경우도 종종 발견된다.

하지만 병원균의 의약품에 대한 내성으로 인해, 최근 새롭게 시도되고 있는 조합화학(combinatorial chemistry)과 같은 신의약 개발 방법으로도 병원균을 제어하기 어려운 상황에 처하게 되었다. 이러한 상황에서 해양은 인류에게 남아 있는 마지막 천연물의 미개척 장으로 새롭게 대두되고 있다. 해양은 다양한 생물의 보고인 동시에 육상 생물에서는 발견할 수 없는 천연물의 보고이기도 하다. 이러한 해양 생태계에는 다

종 다양한 수 많은 생명체들이 서식하고 있기 때문에, 어떤 해양학자의 말처럼 바다가 새 천년의 새 의약품 보고가 될 것은 분명한 것처럼 보인다.

최근에 해양 생물학자 및 화학자들은 해양생물들로부터 강력한 약리 효과를 보이는 많은 수의 특이한 2차 대사물질들을 발견하였다. 제약회사들은 새로운 투자에 대한 위험 부담 때문에 대체적으로 새로운 물결을 타는 것을 꺼려 한다. 하지만 미국 국립암센터(NCI)와 몇몇의 야심적인 제약 회사 및 바이오텍 회사들을 중심으로 해양천연물에서 유래된 여러 개의 새로운 신의약 후보 물질들을 임상 실험중에 있다. 해양을 연구하는 과학자들은 이러한 천연물의 잠재적 가능성을 분명하게 믿고 있지만, 우리가 해양에 대해 알고 있는 현재의 지식은 극히 제한되어 있다.

해양은 지구 표면의 70%를 차지할 뿐만 아니라 해수 1 ml에는 1백만개의 세포가 존재한다. 하지만 우리는 단지 1-2%에 대해서만 알고 있다. 지구상의 생물을 분류한 27개의 문(phylum)들중에 육상에는 17개만 존재하는 반면에 해양에는 27개 문 모두가 존재한다. 이와같이 해양은 의약품, 농약, 화장품 등 새로운 기능성 물질들에 대한 거대한 자원의 보고라고 할 수 있는 것이다. 해양은 육상과 매우 다른 환경이며 부착 생활을 하는 많은 해양 생물들은 이러한 독특한 환경에서 의사 전달, 번식, 방어를 위해 특이한 화합물들을 가질 수 있도록 진화해 왔다. 이 뿐만 아니라 해양은 바닷속 정글로서 생물들 사이에 심한 경쟁이 존재

하기 때문에, 이러한 무한 생존경쟁은 많은 독특한 화합물들을 생체내에 가질 수 있도록 유도하였다. 따라서 해양에서는 항상 새로운 것들이 발견되고 있다.

비록 미미하기는 하지만 해양천연물의 산업화는 오래전에 이루어 졌으며, 실제로 해양에서 유래된 몇 개의 의약품이 약국에서 판매 되었다. 1950년대로 거슬러 올라 가면, 플로리다 해안에서 채집한 해면에서 얻어진 헤르페스 치료용 항바이러스제 Acyclovir, 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma)을 치료하는 Cytarabine 그리고 약간의 시차를 두고 지중해에서 채집된 해양 시료로부터 얻어진 cephalosporins를 들 수 있다. 그 이후 해양으로부터 많은 생화학적인 물질들이 얻어 졌으며 이들은 세포생물학, 신경과학, 생물학의 거의 모든 분야에 사용되었으나, 어느 것도 아직까지 본격적인 의약품으로 개발되지는 못하였다.

이것에 대한 많은 이유가 존재한다. 해양천연물에 대한 연구는 1960년 말에야 시작 되었으며 해양에 대한 생의학적인 연구는 비교적 최근에야 시작되었다. 해양천연물에 대한 연구가 본격적으로 시작된 후 처음 10여년간은 단지 해양천연물의 특이한 구조에만 관심이 있었지, 의약품 개발을 위한 선도물질(lead compound)을 발견하는데는 관심이 없었다. 정말 진지하게 해양에서 의약품 개발을 위한 선도물질을 찾기 시작한 것은 1980년대 이후에나 시작되었다. 뿐만 아니라 이런 화합물들을 분리하거나 분석하는 분광 기법도 1982년 정도까지는 거의 개발되지 않았다. 실제로 해양천연물에 관한 연구가 시작된 후 처음 15년간은 해양천연물 관련 기술의 개발과, 무엇을 해야하며 무엇을 하지 말아야 하는가에 대한 개념이 정립된 시기였다. 이 기간중에 해양천연물 학자들은 특이한 화합물을 얻을 수 있는 생물을 찾았으며, 결국 약리학적으로 가장 좋은 원천은 박테리아, 남조류, 진균류, 해조류, 해면, 연산호와 빨산호, 연체동물, 이끼벌레, 원색동물 등 임이 밝혀졌다.

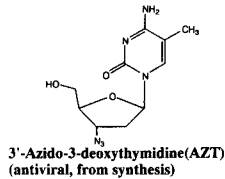
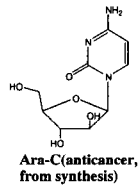
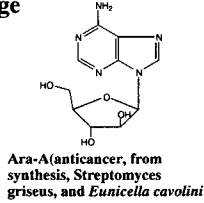
해양천연물 화학과 관련된 두 가지 영역 즉 생리활성 검색법과 구조 결정 분야에 획기적인 기술적 진보가 있었다. 1980년대에 새로이 개발된 다차원적 핵자

기 공명 분광 기법(multi-dimensional NMR), 새로운 질량 분석 기법(FABMS)등 유기분석 기술의 도입은 해양천연물 연구를 비약적으로 발전시키게 되었고, 이 분야가 육상천연물 연구로부터 분리하게된 결정적인 계기가 되었다. 즉 중전의 기술 수준으로는 주로 분자량 500 이하의 소형 물질만 그 구조를 결정할 수 있을 뿐 아니라 물질의 양도 수 십mg 이상이 필요 하였으므로, 구조적으로 매우 복잡할 뿐만 아니라 육상천연물보다 상대적으로 소량이 추출되는 해양천연물의 개발이 매우 더디었다. 그러나 NMR과 FABMS의 개발은 구조의 규명이 가능한 물질의 분자량을 2,000 내지는 그 이상으로 확장시켰으며, 필요 물질의 양도, 수 mg 내지는 1 mg 이하로도 가능하게 되었다. 이에 따라 새로이 보고되는 해양천연물의 수도 급증하게 되었다. 생리활성에 있어서는 종래에 널리 이용되던 항미생물, 세포독성등 일반적인 활성은 점차 지양되고 효소저해, 면역조절등 특정한 기작 중심(mechanism-based bioactivity)의 목적 지향적인 활성 검색으로 변화되기 시작하였으며, 이러한 검색법은 감도가 대단히 높아 극히 소량의 물질만 존재하여도 물질 추적이 가능하게 되었다.

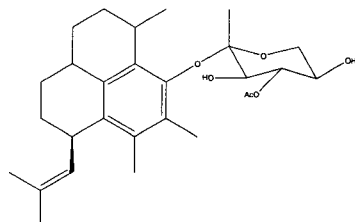
NCI에서 보유하고 있는 항암제 개발을 위한 후보 물질의 목록에는 육상보다는 해양에서 분리된 물질의 수가 더 많다. NCI의 관계자에 의하면 지난 최근 5~7년 사이에 나온 생리활성 검색 결과를 보면, 해양에서는 육상보다 훨씬 강력한 활성을 보이는 다양한 골격의 물질들이 매우 많이 분리 되었다고 한다. 이 화합물들은 여전히 수소-탄소-산소로 구성되어 있으나 형태는 매우 다르다. 예를 들면 육상에서는 유사분열과 관련된 튜블린계(tubulin system)에 생리활성 효과를 보이는 물질이 탁솔(paclitaxel) 하나밖에 없는 반면에, 해양에서는 여기에 활성을 보이는 전혀 다른 형태의 3가지 물질들(discodermolide, eleutherobin 및 laulimalide)이 존재한다. NCI는 현재 phase I 나 phase II 임상 실험에 들어가 있는 다음과 같은 화합물들에 대한 연구를 지원하고 있다.

Bryostatins 1: California 연안의 배 바닥에 붙어 사는

Drugs Based on Aras U and T Isolated from Marine Sponge

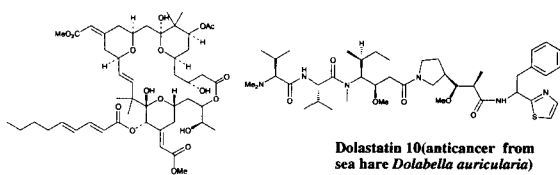


Marine Natural Product Selling in Marketplace



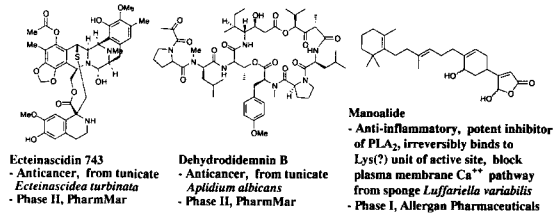
Pseudopterisin A(from gorgonian *Pseudopterogorgia elisabethae*)
-Anti-inflammatory, potent inhibitor of phospholipase C
-Skin care product, Resilience(trademark), Estee Lauder Company

Drug Candidates in Clinical Phase I/II Trials Sponsored by NCI

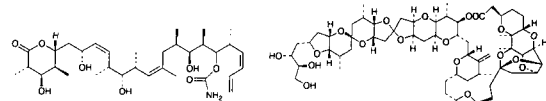


bryozoan *Bugula neritina*에서 분리된 물질이며, 이 물질이 항암 효과를 보이는 기작은 protein kinase C의 조절을 통하여 활성을 보이는 것으로 알려져 있다. Phase I 연구에서 melanoma에 대해 매우 유망한 활성을 보여 주었으며, 진행중인 비호지킨림프종에서는 암의 전이를 억제하는 효과를 보여 주었다. 그리고 자궁암, NHL, 신장암을 비롯한 다른 암들에 대해서는 Phase I/II 단계에 대한 연구가 진행중이거나 계획중이다. 상당히 복잡한 구조의 Bryostatin의 구조를 단순화

Drug Candidates in Clinical Trial Sponsored by Private Sector



Drug Candidates in Preclinical Studies



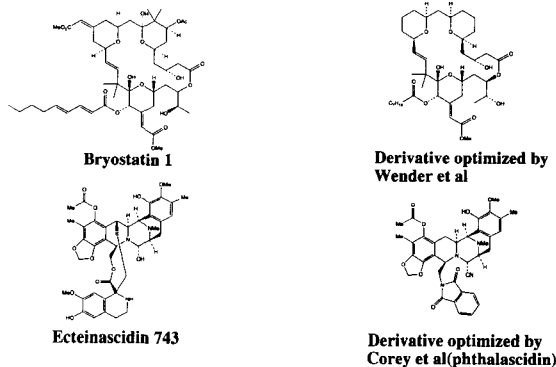
Discodermolide
-Anticancer, from sponge *Discodermia dissoluta*
-Novartis Pharma AG

Halichondrin B
-Anticancer, from sponge *Halichondria okadaei*
-NCI

Debromohymenialdisine
- Osteoarthritis, from sponge *Stylotella aurantium*
- Genzyme Tissue Repair

Isogranulatimide
- G2 check point inhibitor, from tunicate *Didemnum granulatulum*
- Kinetek

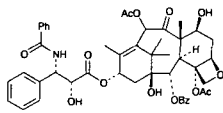
Optimized Synthetic Derivatives of Marine Natural Products



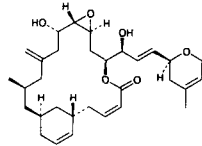
한 후에도 좋은 활성을 갖는 유도체를 만드는 시도가 있었다. Wender등은 PKC에 결합하는 Bryostatin의 활성 부위를 확인한 후, 이것만 포함하는 최소한의 단순화된 유도체를 합성하였으며 항암 효과에 대한 검증 결과, Bryostatin과 유사한 정도의 활성을 나타내었다.

Dolastatin 10: 인도양에 서식하는 sea hare *Dolabella*

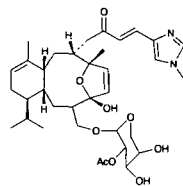
Bioactive Compounds for Tublin System from Marine Sources



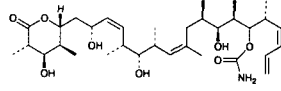
Paclitaxel(from yew tree *Taxus brevifolia*)



Laulimalide (figianolide B) (from sponges *Hyatella sp.* and *Fasciospongia rimosa*)



Eleutherobin(from soft coral *Eleutherobia sp.*)



Discodermolide(from sponge *Discodermia dissolute*)

*auricularia*로 부터 분리된 linear peptide 유도체이며 흉부암, 간암, solid tumors 및 leukemia 치료제로 개발중이다.

AE 941: 암 치료를 위한 케벡주에 있는 Aeterna에 의해서 여러 종류의 종양 치료제로 개발되고 있으며, 곧 임상 III상 단계에 돌입할 예정인 상어 연골 복합제이다.

제약회사들에 의해서 추진되고 있는 후보 물질들은 다음과 같다. 스페인의 제약회사 PharmaMar는 Ecteinascidin 743와 Dehydrodidemin B에 대한 특허 실시권을 소유하고 있다. 천해에 서식하는 원색동물 *Ecteinascidea turbinata*에서 분리된 Ecteinascidin 743는 특히 자궁암에 대해 높은 활성을 보이며, 현재 PharmaMar에 의해서 유럽, 캐나다, 미국에서 임상 II상 단계에 진입하였으며 14개의 다른 종양세포에 대한 활성을 검색 중이다. 이 물질은 Rinehart와 Wright 그룹에 의해서 거의 동시에 유사한 동물로부터 분리되었으며, 흥미 있는 점은 이 물질의 구조가 태평양 해면동물 *Reniera*속에서 분리된 Renieramycins과 방선균 *Streptomyces lavendulae*에서 분리된 Saframycins을 닮았기 때문에 이 물질의 생산주체는 대형 생물에 공생하는 해양 미생물인 것으로 추측되고 있다. Corey 그룹은 이 물질과 여러 가지 유도체들을 합성하였으며 역시 구조와 활성의 상관 관계에 관한 연구 후 비슷한 활성을 가

치면서도 단순해 진 구조를 가진 Phthalascidin을 보고 하였다.

Dihydrodidemin B 역시 Rinehart에 의해 원색동물 *Aplidium albicans*에서 발견되었으며, 현재 미국과 유럽에서 임상 II상 단계에서 항암 효과를 검증중이다.

제약회사 Allergan Pharmaceuticals는 Palau에서 채집된 해면 *Luffariella variabilis*에서 분리되어, 소염 효과(강력한 PLA₂ 억제)를 보이는 Manoidalide에 대한 특허 실시권을 가지고 있으며 건선(psoriasis) 치료제 개발을 위한 임상 I상 실험에 들어 갔으나 아직까지 의약품으로서의 개발에는 성공하지 못하였다.

많은 다른 해양천연물들이 현재 전임상 단계(pre-clinical studies)에 진입해 있으며, 현황은 다음과 같다.

Discodermolide: 이 물질은 Bahamas 해역 Pomponi에서 발견된 심해 해면동물인 *Discodermia dissolute*로 부터 분리되었으며 세포독성 및 면역 억제 효과를 보이는 물질이다. 이 물질의 강력한 증식 억제 효과는, 최근에 마이크로튜블(microtubules)을 안정화 시키는 능력으로 유래 한다는 것이 확인되었으며, 1998년에 Novartis Pharma AG사가 특허 실시권을 획득하였다.

Halichondrin B: 처음에 일본에 서식하는 해면 *Hali-chondria okadai*에서 분리되었으나 나중에 New Zealand 심해에 서식하는 해면 *Lissodendoryx*에서도 발견되었으며, 생체 활성 검색 결과 흑색종(melanoma)와 백혈병(leukemia)에 좋은 효과를 보여 주었기 때문에 NCI에서 바로 임상전 단계까지 연구되고 있다.

Isogranulatimide: 브라질에서 채집한 원색동물에서 분리되었으며, 무작위가 아닌 계획된 방법으로 발견된 첫 번째의 G2 checkpoint 억제제이다. 시험관내 활성 검색시 정상 세포나 p53+ 세포에 비해서 p53- 종양 세포에 매우 선택적이며 강력한 효과를 보인다. 쉽게 합성이 가능한 물질이기 때문에 여러 가지 유도체를 만들어 활성 검색중에 있다.

Debromohymenialdisine (DBH): Palau 천해에서 서식하는 해면 *Stylorella aurantium*로 부터 분리된 물질이며 매우 흥미 있는 물질로, 쉽게 합성될 수 있는 몇 개 안되는 해양천연물들중에 하나이다. Genzyme

tissue repair와 관련된 특허를 가지고 있으며, 현재 골수염(osteoarthritis) 치료제로 개발되고 있다.

빨산호 *Pseudopterogorgia elisabethae*로 부터 분리된 소염제 Pseudopterosin은 현재 Estee Lauder 화장품 회사에서 Resilence라는 상표명 하에 피부 보호용 화장품으로 판매하고 있다. 이것은 해양에서도 해양천연물의 상업화가 가능성을 보여 준다.

이렇듯 해양이 21세기의 새로운 의약품 개발의 보고가 될 것이라는 밝은 전망에도 불구하고 육상에 비해 해양에서 의약품을 개발하는 것보다 매우 느리고 어려운 이유는 여기에 여러 가지 요인들에 의한다. 우선 리오 협약(Rio Convention)의 발효로 다양한 생물자원을 채집하기가 매우 어려워 졌다는 점이다. 둘째는 해양이라는 한계성 때문에 임상 실험까지 갈 수 있는 충분한 양의 물질을 얻기 까지는 너무나 많은 노력과 비용이 소모된다는 것이다. 예를 들면 Ecteinascidin 743은 원색동물 1톤에서 1g을 얻을 수 있다. 만약에 이 물질로 수 백명의 사람들을 치료하는데 사용하려면 수백 톤의 원색동물을 채집해야 한다는 것이다. 이 뿐만이 아니라 해양천연물은 일반적으로 매우 복잡하기 때문에 합성하기에도 적합하지 않다. Ecteinascidin 743를 합성하기 위해서는 45 단계의 합성 과정이 필요하며, 좀 더 복잡한 다른 화합물인 경우에는 합성 과정이 100 단계에 이르는 것들도 존재한다. 일반적으로 합성에 의한 의약품의 개발이 경제성을 가질려면 10-15 단계 정도의 중간합성 과정이 필요한데 반하여, 해양에서 분리된 물질들은 너무 많은 합성 단계를 포함하고 있는 것이다.

이러한 어려움들을 극복하기 위하여 크게 5가지 방향에서 접근하고 있다. 첫번째 해양 생물의 대량 양식이다. 앞서서도 언급한 바 있지만, 여러 가지 암에 탁월한 효과를 보이는 bryostatin은 *bryozoa*속에서 매우 미량으로 얻어 지는 물질로 이 물질 1g을 얻기 위해서는 수 백톤의 생물을 채집하여야 한다. 하지만 미국의 California주 남쪽에 위치한 CalBioMarine Technologies사는 이 생물의 대량 양식이 가능성을 보여 주었으며, 또 역시 여러 종류의 암에 탁월한 효과를 보

이는 Halichondrin B를 생성하는 해면 *Halichondria okadai*도 일본에서 양식을 시도하여 이것이 가능함을 보여 주었다.

두번째 접근 방법은 biotechnology에 의한 유전자의 이식을 이용하는 것이다. 이미 유전자 이식은 새로운 기술은 아니며 1970년대 Hopwood 그룹에 의해서 방선균 streptomycetes에서 원형질 융합 기술에 의하여 최초로 혼성 항생제를 생산한 후, DNA 재조합 기술의 비약적인 발전과 더불어 생물의 유전자 정보와 특정 항생제의 생합성 경로가 규명됨에 따라 전혀 다른 생합성 경로를 가진 혼성 항생제의 생합성적 생산이 가능해 졌다. 이에 대한 가장 최근의 연구로는 Zhao 그룹에서 Calicheamicin 분자의 sugar 부분에 전혀 관련성이 없는 Methymycin이나 Pikromycin aglycones이 결합된 혼성 항생제를 유전자 재조합 기술에 의하여 생산하였다. 우리가 잘 아는 토마토가 열린 감자라든지 혹은 유전자 변형 식물들도 이러한 유전자 재조합 기술에 의하여 이루어진 유전공학적인 노력의 결과이다. 그러나 해양 미생물인 경우에 이들이 배양 배지에서 잘 자라지 않는다는 점에서 조금 독특하다. 지금까지 언급한 유전자 재조합 기술이 모든 생합성과 관련된 유전자가 명확하게 밝혀져 있다는 측면에서 직접적인 기술이라고 한다면, 해양 미생물인 경우에는 잘 자라지도 않고 이차 대사물질의 생합성에 관여하는 유전자도 명확하게 알지 못한다는 측면에서 간접적이라고 할 수 있다. 하지만 해양천연물 생산과 관련된 해양 미생물의 유전자를 잘 자라는 미생물에 전이하는 것이 가능해 진다면, 이러한 해양천연물을 대량 생산 할 수가 있을 것이다. 이 분야에 있어서 선구자는 Colwell과 Handelsman이라고 할 수 있으며, 현재 이러한 분야에 투자하고 있는 회사들은 미국의 Chaitan Khosla, 캐나다의 TerraGen Biodiversity, 그리고 Diversa와 ChromoXome등이다.

세번째로 해양천연물의 특이한 delivery system을 개발하는 것이다. Monoclonal antibody를 carrier로 이용하고 해양천연물을 운반 핵탄두로 이용하는 방법이다. 대단히 강력한 활성을 보이는 해양천연물을 발견한다

할지라도 이 물질을 비특이적으로 투여시, 예를 들면 동물에게 먹인다든지 하는 식으로 사용할 경우에 치료 효과는 매우 떨어짐과 아울러 오히려 생체에 대한 높은 독성이 매우 큰 문제가 된다. 만약에 이러한 활성 물질을 암세포가 자라는 특정한 지역에만 선택적으로 옮겨 올 수만 있다면, 매우 높은 독성의 물질이라도 치료제로 이용하는 것이 가능할 것이다. 이전부터 약물을 전달하는 방법으로서 집중적으로 연구되어 온 것으로는 liposome-encapsulated toxic agent을 사용하거나 생리활성 물질과 antibody의 conjugate를 이용하였다. 여기서 좀더 진보된 것으로는 효소와 연결된 monoclonal antibody를 사용하여 특정 부위에 암세포 살상 물질을 방출 하도록 하는 방법이 있다. 최근 수년간에 집중적으로 연구되고 있는 또 다른 방법은 탄두를 장착한 물에 녹는 copolymer를 이용하는 것이다. 이 경우에 carrier는 흔히 우리가 smart bomb이라 부르며 targeting molecule로 작용한다. 이때 탄두는 약간 변형된 해양천연물을 이용하는 것이며, 이럴 경우에는 원래의 물질에 비해서 활성은 약간 떨어질지 모른다 할지라도 종양세포를 공격하는 정확성은 엄청나게 높아지기 때문에, 적은 양으로도 매우 높은 치료 효과를 올릴 수 있는 것이다. 여기에 관한 연구는 University of London's School of Pharmacy에서 선도적으로 이루어지고 있으며 Phase I과 II 단계까지 진행되었다.

네번째로 해양 미생물의 천연물을 개발하는 것이다. 지금까지 해양에서 서식하는 여러 대형 생물들로부터 분리된 여러 종류의 대사물질들이 구조적으로 해양 미생물에서 분리된 물질들과 유사하거나 동일한 경우가 빈번하게 발견되었다. 예를 들면 남조류 *Lyngbia majuscula*를 먹고 사는 *dolabella auricularia*에서 분리된 펩타이드 Dolastatin 3와 12는 남조류의 대사물질로 확인되었으며, 해면에서 분리된 Swinholidin A와 Halichondrin들도 공생하는 해양 미생물에서 생성된다는 증거를 미국의 Scripps 해양연구소의 Faulkner 그룹에서 제시하였다. 역시 Scripps 해양연구소의 William Fenical도 해양에서 신물질 개발을 위한 원천으로 해양 미생물의 중요성을 강조하였다. 실제로 이 그룹

에서는 Halovins라 불리는 화합물들을 해양 미생물에서 분리하였는바, 기존에 알려진 것들과는 매우 다른 특이한 구조를 가지고 있으며 herpes 바이러스에 높은 항바이러스 효과를 보일 뿐만 아니라, 강력한 소염 효과를 가지고 있으며 방광암(prostate cancer)에도 높은 효과를 보이는 물질이다. 이 물질은 독성도 매우 낮고 알레르기 부작용도 없으며 바이러스를 공격하는 기작도 기존의 것과 매우 특이한 것으로 알려져 있다.

다섯번째로 강력한 생리 활성을 보이는 해양천연물들 중에서 비록 복잡한 구조를 가진 것이라 할지라도 pharmacokinetics나 toxicology에 근거하여 분자 구조를 최적화하면, Bryostatin이나 Ecteinascidin의 경우에서처럼 상당히 단순화된 구조의 분자를 얻을 수 있다. 이렇게 단순화된 해양천연물 유도체들 뿐만 아니라 해양천연물 그 자체로 분리된 대사물질들을 대상으로, 비교적 합성이 용이한 것들에 대해서 경제성을 가진 새로운 합성 방법을 개발하는 것이다. 천기만 바와 같이 일반적으로 해양에서 분리된 많은 생리활성 물질들중 매우 높은 활성을 보이는 물질들은 매우 복잡한 구조를 가진 경우가 대부분이나, 비교적 간단한 구조를 가진 해양천연물들도 드물지 않게 발견된다. Iso-granulatimide와 Debromohymenialdisine (DBH)은 바로 이러한 범주에 속하는 물질들이며, 이 물질들을 효과적으로 합성하기 위한 노력이 경주되고 있다. 이뿐만 아니라, 해양천연물은 기존의 상식을 뛰어 넘는 형태를 가진 물질들이 많기 때문에, 새로운 물질들을 개발하기 위한 선도 물질로서도 매우 중요하다. 예를들면 Bergmann등은 해면동물로부터 ara-U (spongouridine)와 ara-T (spongothymidine)라는 2개의 물질들을 분리하였는바, 이 물질들이 가지는 의미는 자연에서 처음으로 ribose와 deoxyribose를 가지지 않는 nucleoside들이 분리 되었다는 점이었다. 이 이후 화학자들은 항바이러스 및 항암 제제를 개발하기 위하여 더 이상 nucleosides에 존재하는 일반적인 5탄당(ribose와 deoxyribose)에 집착하지 않았으며, 다양한 sugar 변형체들 도입하여 유도체들을 합성한 후 집중적인 생리 활성 검색 결과 항바이러스제 AZT, 항암제 Ara-A를 개발하였다.

위에서 언급한 바와 같이 산업화를 위한 이러한 여러가지 방법들이 추구된다고 하더라도, 여전히 해양에 서식하는 대형 생물에서 천연물을 분리하는 것은 매우 중요하다. 왜냐하면 이러한 대량 생산을 추구하기 위해서는 먼저 물질을 발견해야 하여야 하며 이러한 후에 대량 생산의 단계를 밟을 수 있기 때문이다. 이 뿐만 아니라 리오협약의 발효로 자국의 생물에 대한 관심이 매우 높아지고 있으며 이제는 상대 국가의 허락 없이 마음대로 생물을 채집할 수도 없으며, 허락을 얻었다 하더라도 많은 반대 급부를 제공해야 하는 것이다.

따라서 해양에서 새로운 물질을 분리하여 구조 결정 및 활성을 검색한 후 특허를 얻는 것, 그 자체도 우

리 나라 자원의 보호 및 미래의 산업적 개발을 위한 자원 은행으로서의 역할을 감당할 수 있을 것이다. 실제로 이익을 추구하는 회사들은 수 년내 당장 이익을 얻을 수 없으면 그러한 분야에 연구 투자를 하지 않는 실정이다. 이것은 비록 우리나라 뿐만이 아니라 미국과 같은 선진국에서도 마찬가지이다. 미국에서 일부 소형 회사를 제외하고 해양천연물에 유일하게 막대한 연구자금을 쏟아 붓고 있는 기관은 NIH 산하의 미국 국립암센터(NCI) 뿐임을 우리는 유의해야 할 것이다. 따라서 당장에 확실한 산업적인 결과가 없다 하더라도, 해양천연물에 관한 연구는 먼 미래를 바라다 보고 국가 주도하에 부단히 집중 개발되어야 할 것이다. ●