

유전자 재조합이야기

어느 연구성공경험은 다른 연구의 밑거름

“나는 유전자 재조합 단백질을 생산하는 기술을 국산화하고자 다른 연구원들과 교대로 24시간을 실험하는 의욕을 보였다 ... 1986년 6월 대장균을 이용하여 인간 인터루킨-2를 생산할 수 있었는데 이것이 국내 최초의 유전자 재조합 단백질이며, 이 생산경험이 다른 연구의 밑거름이 되었다”

1985년 미국에서 귀국한 나는 한국과학기술연구원(KIST) 부설 유전공학센터(현 생명공학연구원의 전신)에 첫 직장을 얻었다. 당시는 우리나라 유전공학의 태동기였는데 유전자 재조합, 클로닝, DNA 염기서열분석, 이런 단어들이 굉장한 기술처럼 들리던 시절이었다. 1977년 DNA 염기서열분석법이 미국과 영국에서 동시에 발표되고, 1982년 미국의 벤처기업인 제넨텍이 인간성장호르몬을 유전자 재조합에 의하여 대장균에서 최초로 생산한 연구결과를 발표함에 따라 이제 세상은 바이오 시대의 서곡을 울리고 있었다. 바야흐로 황금알을 낳는 신기술에 대한 기대가 온 세계에 팽배하였다. 국내에서도 1983년부터 이 분야의 연구에 관심이 고조되어 KIST 유전공학센터의 한문희박사님을 중심으로 연구팀이 구성되어 연구를 시작하였으나 막상 실무를 맡아야할 전문가가 전무하였다. 이러한 시대적 배경으로 나를 포함한 몇명의 여성과학자가 그때까지의 여성을 연구책임자로 고용하지 않던 관례를 깨고 선임 연구원으로 채용되었다. 당시 기존



羅燾善
(울산대 의대 교수)

의 개념에 얽매이지 않고 여성과학자들에게 능력을 발휘할 기회를 주신 한문희박사님의 선구자적 처사를 지금도 감사하게 생각한다. 이것이 출연연구기관 여성박사 고용의 신호탄이었다고 해도 과언이 아니다.

새로운 방법 첫 시도서 성공

내가 맡은 첫 과제는 1983년부터 시작된 기존의 연구과제인 ‘유용물질 생산을 위한 기본기술에 관한 연구’로서 유전자 재조합 단백질을 생산하는 기술을 국산화하고자 하는 것이다. 인간 단백질인 인터루킨-2를 유전공학 기술로 대장균에서 생산하는 것인데 시작하지 2년이 되도록 연구가 미진하여 돌파구가 필요

한 시점이었다. 나는 타니구찌 등이 1983년에 발표한 재조합 인터루킨-2에 관한 논문을 토대로 그 동안 연구가 미진했던 이유를 분석하고, 새로운 실험 전략을 짜고자 하였다. 이들의 실험 방법을 우리가 그대로 따르기에는 큰 장애가 있었는데, 이들은 인터루킨-2를 생산하는 인간세포주인 Jurkat 세포를 3백리터 배양하는 데서 출발하였다는 것이다. 당시 우리의 세포주 배양 규모는 3리터 수준이었으므로, 1백배의 차이를 극복할 새로운 방법을 고안하지 않으면 안되었다. 시설도 문제지만 3백리터를 배양하기 위해서는 수천만원이 소요되므로 당시의 연구비 규모로는 어렵도 없는 일이었다. 또한 발표된 자료에 있는 방법을 그대로 뒤따라가기보다는 이러한 자료와 다른 자료를 응용하여 더 효율적인 방법을 찾아내야만 할 것으로 생각되었다. 더 좋은 방법을 찾기 위해 몇날 며칠을 도서관에서 자료와 씨름하고 또 고심한 끝에 우리 실정에 맞을 것 같은 새로운 방법을 생각해내어 시도하였는데 첫번째 시도에서 성공을 거두어 연구에 서광이 비치

기 시작하였다. 연구에 희망이 보이기 시작하자 강성만연구원(현 고려대 교수)과 김성완연구원(현 특허청 심사관)이 함께 연구팀을 이루어 교대로 24시간을 실험할 정도로 의욕에 넘쳤다. 약 두달 후 처음 클론(클론이란 무제한 증폭이 가능한 형태로 만들어진 유전자를 말하며, 모든 유전자 재조합 기술은 유전자를 클로닝하여 클론을 얻는 것의 연속이다)을 얻어 염기서열을 분석한 결과 약 4백 염기쌍인 인터루킨-2 유전자 중 일부가 잘려나간 3백 염기쌍을 가진 인터루킨-2의 유전자를 얻을 수 있었다.

이 유전자를 증폭시키기 위하여 배양하였는데 전기영동으로 분석한 결과 유전자가 없어지고 보이질 않았다. 그렇게 고생하여 얻은 유전자가 감쪽같이 없어졌으니 정말로 애가 탈 노릇이었다. 왜 없어졌을까? 지나까나 생각에 생각을 거듭한 끝에 이 유전자는 대장균 안에서 불안정하며, 그런 연유로 대장균이 이 유전자를 제거(deletion)시키는 것으로 추정하였으며, 그렇다면 제거되는 과정에서 눈에는 보이지 않더라도 미량이 존재할 것으로 생각하였다. 이 추정이 옳다면 다른 벡터(유전자 운반체)를 써서 다시 클로닝해 볼 수 있을 것이다. 이러한 개념으로 보이지는 않지만 미량이 있을 DNA를 아가로스 젤(gel)로부터 회수하고, 이것을 다른 벡터에 클로닝을 시도하였다. 생성된 클론을 분석해 보니 3백 염기쌍의 유전자가

다시 클로닝된 것을 알 수 있었다.

이로써 잃어버릴 뻔했던 유전자를 다시 찾았는데 이 때의 기쁨은 이루 말할 수 없었다. 또한 아무데도 써있지 않고 누구에게도 배울 수 없는 소중한 경험을 얻게 되었다. 이 경험은 후에 내가 일본서 폐암관련 유전자를 클로닝할 때 큰 도움이 되었다. 그로부터 1개월 후에는 인터루킨-2의 전체 염기서열을 클론하고 1986년 6월에는 대장균을 이용하여 인간 인터루킨-2를 생산할 수 있었는데, 이것이 국내 최초의 유전자 재조합 단백질이다. 그때는 이렇게 고생을 하였는데, 지금은 이러한 실험 전체를 10일이면 완성할 수 있게 되었으니 생명과학기술의 발전 속도가 다시금 피부로 느껴진다. 이어서 종양괴사인자, 아넥신 등의 유전자를 클로닝하고 이 단백질들을 대장균을 이용하여 생산할 수 있었다.

일본 암센터연구소서 연구

1987년 정권교체와 함께 서울의 봄이 왔으며, 이와 함께 연구소에도 노조가 결성되고 연구원들의 의사표시가 늘어나게 되었다. 연구의욕에 넘치던 연구소는 자연적으로 연구분위기가 해이해지고, 연구책임자와 연구원들과의 사이도 서먹서먹하게 되었다. 나는 이러한 때에 연구역량을 재충전하는 것이 낫겠다 싶어 돌파구를 찾던 중, 일본의 암연구진흥재단의 지원을 받아 국립암센터연구소의 생물학부 부장인 니시무라박사의 실험실에서 1987년 11월부터 4

개월간 일할 기회를 갖게 되었다. 암연구진흥재단에서 왕복여비, 주거 및 생활비를 지원받았기 때문에 생활도 안정되고, 가족은 서울에 있거나 혼자만 일본에 있었던 관계로 평생 처음으로 24시간을 나 혼자 쓰면서 연구에 전념할 수가 있었다.

연구소를 오래 비울 수가 없는 관계로 4개월의 체재기간 동안 실험실에 기여할 수 있는 방법으로 새로운 프로젝트를 맡기 보다는 실험실에서 수행되고 있는 과제의 일부를 맡기로 하였다. 실험실원 중의 하나인 카와시마박사가 수행하고 있던 과제는 폐암 환자의 유전적 소인과 암 발생과 어떤 관계가 있는가 하는 것인데, L-myc 유전자의 RFLP(제한 효소절편 크기 다양성)에 관한 것이다. 전문적인 내용을 다 이해하기는 어렵지만 어떤 효소로 사람의 유전자를 잘랐을 때, L-myc 유전자의 길이가 사람에 따라서 6천 염기쌍 혹은 1만 염기쌍이라고 이해하면 된다. 이 실험을 하려면 6천 염기쌍 혹은 1만 염기쌍인 L-myc 유전자를 클로닝하여야만 하는데, 카와시마박사는 L-myc 유전자를 클로닝하기 위하여 이미 6개월을 소비하였으나 아무 실적을 올리지 못하고 있었다. 니시무라박사는 내가 클로닝의 전문가라고 생각하여 이 문제를 해결할 수 있겠느냐고 하였다. 이 클로닝은 인터루킨-2를 클로닝하는 것과는 새로운 차원의 테크닉을 요하는 과제이다. 나는 이러한 실험을 위한 경험이 많은 전문가는 물론 아니었으

며 지금도 그렇지만 당시에는 이러한 전문가는 아주 드물었다. 그러나 새로운 도전을 위한 에너지가 충만한 나는 이 과제를 맡았다. 이러한 과제는 연구자에게 상당히 위험부담이 많은 과제이다. 왜냐하면 실험결과가 성공과 실패 둘로 명확히 나누어지기 때문이다. 4개월간에 성공하지 못한다면 일본에서의 생활은 무의미해지는 것이다. 이 유전자들을 클로닝하기 위해서는 폐암 환자의 혈액세포로부터 DNA를 분리하고 이것을 효소로 절단한 다음 약 1백만개의 클론을 갖는 라이브러리(클론들의 집합)를 만든다. 라이브러리에서 원하는 클론을 찾는 것을 스크리닝(screening)이라고 하는데 1백만개의 클론 중에 하나 존재할 것으로 추정되는 클론을 찾는 일이므로 그야말로 백사장에서 진주를 찾는 일만큼이나 어려운 작업이다. 스크리닝은 클론들을 배양접시(Petri dish)위의 배지에 배양한 후, 이것들을 필터에 옮겨 붙이고 탐침(probe)을 써서 찾는데 양성반응을 보이는 클론은 X-ray 필름에 나타나게 된다. X-ray 필름을 근거로 하여 배지에서 클론을 찾아내게 되는 것이다. 다른 말로 설명하면, 서울 시청을 찾기 위하여 인공위성에서 찍은 서울시청 주위의 사진을 보고 사진을 점점 확대해 가면서 시청을 찾는 이치와 같다. 이를테면 서울시청을 찾기 위하여 대한민국을 먼저 찾고, 다음에 서울을 찾고, 다음에 중구를 찾고, 마지막으로 시청을 찾

는 작업과 같은 것이다. 처음에는 1백만개를 스크린하여 양성반응을 보이는 주변에 있는 모든 클론을 수확하는데 여기에는 약 2천개의 클론이 있다. 이것을 다시 배지에 배양하여 약 2천개의 클론으로부터 스크린하면 이번에는 약 1백개 중에 하나로 된다. 세번째는 1백개의 클론으로부터 한개를 찾으면 된다. 나는 실험서의 방법을 참고하고 또 일부 변경하기도 하여 주야로 씨름한 결과, 약 한달 후에 1만 염기쌍의 L-myc 유전자를 클로닝할 수 있었다.

클론의 염기서열 분석에 열중

이번에는 6천 염기쌍의 유전자를 클로닝을 하여야 하는데 클론이 없어지는 관계로 많은 고생을 하였다. 첫번째는 약 1백만개의 클론으로부터 스크린하여 양성반응을 나타내는 부분을 분리하여 두번째 스크린을 하였는데 X-ray 필름에 양성을 나타내는 클론을 분리하기 위하여 배지에서 찾았으나 이 위치에서는 아무리 보아도 클론이 없었다. 나는 혹시 필터의 방향에서 착각을 하였나(사진의 방향을 바꾸었나) 하여 같은 실험을 세번을 반복하면서 한달 가까이를 소비하였으나 같은 결과만 나타날 뿐이었다. 양성 위치에 클론이 없으니 이 클론은 어디로 갔단 말인가?

고심을 거듭하던 나에게 어느날 번개같이 생각이 스쳤으니, 예전에 인터루킨-2 유전자가 없어지는 경험을 생각해 낸 것이었다. 만일 클론

에 따라 자라는 속도가 틀리다면 빨리 자라는 클론이 보이는 시간대에는 천천히 자라는 클론은 눈에 보이지 않을 것이다. 그렇다면 양성반응 위치에 육안으로는 보이지 않는 아주 작은 크기의 클론이 있을 것으로 가정하고 이 부분을 떼서 다시 배지에 배양한 결과 많은 클론들이 나타났으며, 다시 스크린 한 결과 모두가 양성반응을 나타내었다. 정해진 4개월의 시간 중 이미 3개월이 흘러가고 있었으나 클론을 얻었으니 이제는 안심할 수 있었다. 마지막 한달은 이 클론들의 염기서열을 분석하는데 시간을 보내고 남은 일은 한국에 돌아와서 공동연구를 계속하기로 하고 귀국하였다. 그때와 지금을 비교하면 참으로 격세지감을 느낀다. 국내의 연구 여건, 연구자의 숫자, 연구 경쟁력이 모두 무척이나 좋아졌다. 왕성하게 활동하는 후배 여성과학자들을 보면 부럽기도 하다. 여성이라는 이유로 많은 여성과학자들이 고용, 승진, 연구비 획득 등에서 차별받는 것을 많이 보았는데 이제는 정부(특히 과학기술부)가 나서서 이러한 상황을 개선하기 위하여 규정을 만들고, 채용목표제 등 구체적인 시행방안도 만들어 주시니 감사하다. 그러나 아직도 여성이 자기의 능력을 발휘하는 데는 여러 가지 제도적, 사회적 제약이 많다. 여성과 남성의 장점이 조화를 이루어 국가발전에 기여함으로써 우리나라가 선진국 대열에 합류하는 날이 하루 빨리 오기를 기대한다. ㉞