



서해 갯벌로부터 유용 신 물질탐색 및 응용성

주한승·최장원*·장정순*

인하대학교 의과대학 생화학교실, *대구대학교 자연자원대학 생명자원학과

1. 갯벌과 갯벌생명체

해양생물로부터 신 기능성 생리활성 물질(유용 신 물질)에 대한 탐색연구는 이미 선진제국으로부터 많은 연구가 이루어지고 있으나 지역적인 바다의 특성, 생물다양성의 현황 및 지역 특산종의 서식여부에 따라 연구의 향방이 결정된다. 21C를 맞이한 각국은 자국의 자원보호 차원에서 저마다 중요 생물 종의 “자원화”를 선포하고 있고 중요생물자원의 유전자 DB화(유전자bank)를 위해 이들의 자국으로부터의 외부반출을 엄격히 통제하고 있다.

우리나라는 삼면이 바다로 둘러싸인 잠재력이 크고 다양한 바다와 해안선 그리고 천혜의 세계 5대 갯벌 조건대의 하나를 가지고 있다. 이러한 해양학적 특성은 바다자체와 해안선의 특징을 보아도 알 수 있다. 심해성의 동해바다와 단조로운 동해안, 리아스식 해안선의 남해바다 그리고 조수간만의 차이가 매우 크고 대부분 수심이 낮으며 엄청난 갯벌 조건대를 이루고 있는 서해안 등은 실로 우리만이 갖고 있는 특이한 해양환경으로 여기에 서식하고 있는 각종 해양생물자원은 우리의 미래형 자원의 보고라고 생각된다.

이미 해양선진국인 미국, 일본, 호주 및 불란서 등의 경우 해양생명체의 유용성에 대한 각별한 관심이 대두되면서 특히 의·약학용의 새로운 생리활성 물질이 다양한 해양생물로부터 유래되고 이를 이용한 새로운 항암제 및 치료제의 개발에 박차를 가하고 있다. 우리나라의 경우 전 세계적으로도 그 유래를 볼 수 없는 온대성 기후대에 펼쳐진 유명한 갯벌 조건대를 갖고 있고 이곳에는 특수한 환경 하에 서식하고 있는 일부 한정된 종이 탁월하게 나타나는 특징을 보이며 열악한 환경조건 때문에 종의 다양성은 낮으나 나름대로의 생존 전략으로 엄청난 밀도의 생명체를 부양하고 있다(1). 그러나 우리나라 갯벌의 서식 환경은 극심한 조수간만의 차, 오염된 하천수가 대량 유입되고 있는 공단, 그리고 서울 등과 같은 대도시를 배후에 둔 지역적 특성, 심한 계절별(여름 및 겨울) 온도차이등 매우 열악한(극한상태)상황이 연속적으로 반복되어 있으나 갯벌서식 특이

생물은 훌륭히 생존하고 있음을 알 수 있다. 즉, 이러한 열악한 환경을 극복하기 위해서는 체내에 타 생명체에 비하여 특이한 신 물질 후보인 대사중간생성물 (metabolites) 내지 특이효소 등이 존재할 가능성이 높다고 판단하고 있다.

일반적으로 갯벌은 단지 민물과 바닷물이 만나는 해안의 연결지점이라는 의미보다는 극심한 환경변화 등이 직접적으로 노출되어 해양생물에 지대한 영향을 미치는 곳으로 이러한 열악하고 극한적인 해양 환경 하에서 갯벌생명체가 주위의 환경을 훌륭히 정화시키면서 적응서식 한다는 사실을 인식해야 되며 해양생태학적 측면 역시 갯벌생물의 무한한 환경적응력과 생체 내에서의 회복 및 복원과정이 타 생물과는 매우 판이하다는 사실을 암시하고 있다 (1).

이와 같이 열악한 갯벌환경에 서식하고 있는 생물상은 정상적인 환경에 비하여 분명히 매우 특이한 기능성을 갖고 있으리라 판단되고 신물질의 가능성이 높은 기능성 극한 효소류(extremozymes)나 극한 친화생물군(extremophiles)을 갖고 있으리라는 것은 충분한 가능성이 있다.

즉, 갯벌로부터의 특이 생물상을 이용하여 새로운 기능성을 갖고 있을 것으로 추측되는 신 물질을 탐색하고 이에 대한 기초연구와 아울러 응용성을 타진하는 일은 매우 큰 의의가 있다고 생각된다.

2. 목표 갯벌생물 과 serine protease의 선정 배경

현재 본 실험실에서 사용하고 있는 갯벌생물로는 심하게 오염된 인천연안의 민간인 출입통제구역내의 군사보호지역 갯벌로부터 분리한 *Bacillus* 속 미생물과 강화갯벌로부터 채집한 흰이빨참갯지렁이 (*Periserrula leucophryna*, 일명 송어갯지렁이)를 사용하였고 특히 갯지렁이의 경우 현재까지 전 세계적으로 1屬 1種으로 (한국 특산 종) 기재되어 있어 시료의 희귀성뿐만 아니라 독특성도 함께 지니고 있다.

이미 서론에서 설명한 바와 같이 갯지렁이와 미생물이 서식

표 1. 갯지렁이 유래 단백질 분해효소의 여러 가지 inhibitor 에 의한 영향

Inhibitor	농도	Inhibition (%)
None	-	100.0
Benzamidine	1 mM	44.1
Bestatin	50 ug	97.0
Chymostatin	25 ug	63.8
Leupeptin	50 ug	1.3
PMSF	1 mM	13.4
TLCK	0.5 mM	28.5
TPCK	0.5 mM	94.4
Aprotinin	25 mIU	13.4
Cystatin	5 ug	90.6
LBTI	10 ug	9.8
SBTI	5 ug	8.7

하고 있는 갯벌 역시 서식환경을 해양생태학적 측면으로 볼 때 바다의 정화현상, 유기물 분해 등 갯벌생명체의 일부 역할중의 하나는 환경·오염 제거 및 유기물 분해 현상과 연관되어 있음은 잘 알려진 사실이다. 즉, 갯벌생물의 체 내·외에서 어떤 형태이던 유기물분해 현상이 일어날 수 있고 이와 연관된 단백질 분해효소를 위해 기술한 2 종류 갯벌생물의 공통적인 target molecule로 선정하였다. 즉, 일단은 일반적인 protease에 초점을 맞춘 후 여러 번에 걸친 정밀 screening의 결과 2 종류의 생명체에서 물리화학적 내지 효소학적성질에 특징적인 차이는 있었지만 총괄적으로 볼 때 alkalophilic serine protease를 공히 major enzyme (protease) 으로 갖고 있음을 알 수 있었다.

2-1 갯지렁이 alkalophilic serine protease (갯지렁이 protease) 의 일반적 특성

본 연구에서 정제한 갯지렁이 자체 효소 중의 하나인 갯지렁이 protease (PLSP3 로 명명) 는 아래의 표 1 에 대략적인 효소학적 특성을 나타낸 바와 같이 leupeptin, PMSF, SBTI 및 aprotinin 과 같은 전형적인 serine protease inhibitor 들에 의하여 강력히 억제되는 serine protease 이었으며 trypsin 에 특이적으로 결합하여 활성을 억제하는 TLCK 에 의해 활성이 억제됨으로써 갯지렁이유래의 protease PLSP3 는 trypsin 유사 활성을 갖는 protease 임을 알 수 있었다. 정제된 serine protease 의 기질특이성은 synthetic substrate인 P1 site (Cleavage site) 에 Arg 및 Lys 과 같은 염기성 아미노산을 갖는 기질에 대하여 잘 분해하였으며, 특히 factor Xa 의 기질인 Benz-Ile-Glu(γ -OH)-Gly-Arg-pNA (S-2222) 및 Arg-Gly-Arg-pNA (S-2765) 그리고 plasmin 의 기질인 Val-Leu-Lys-pNA (S-2251)를 잘

표 2. 갯지렁이 유래 protease 의 기질 특이성

기질	Activity (%)
Benz-Ile-Glu(γ -OH)-Gly-Arg-pNA (S-2222)	111.7
Val-Leu-Arg-pNA (S-2266)	95.7
Phe-Pip-Arg-pNA (S-2238)	72.6
Val-Leu-Lys-pNA (S-2251)	98.3
Pro-Phe-Arg-pNA (S-2302)	83.2
pyroGlu-Pro-Arg-pNA (S-2366)	66.2
pyroGlu-Gly-Arg-pNA (S-2444)	26.7
Arg-Gly-Arg-pNA (S-2765)	100.0
Benz-Arg-pNA	0.1
Leu-pNA	0.1
Suc-Ala-Ala-Ala-pNA	1.5
Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-pNA	2.5
Suc-Ala-Ala-Val-pNA	1.5
Tos-Gly-Pro-Lys-pNA	71.0

표 3. 갯지렁이 유래 protease 의 안정성

성분	농도	잔존활성 (%)
Triton X-100	0.5%	97.6
	1.0%	92.5
Tween 20	0.5%	96.1
	1.0%	91.8
SDS	0.5%	95.7
	1.0%	96.9
	5.0%	55.3
H ₂ O ₂	10 mM	98.9
	100 mM	97.4
Dithiothreitol	10 mM	98.9
	100 mM	98.3
2-mercaptoethanol	10 mM	98.7
	100 mM	96.1

분해하는 특징을 가지고 있었다 (표 2). 이상의 결과들은 갯지렁이 유래 효소의 한 종류인 PLSP3 가 혈액 응고 또는 분해의 특성을 갖는 프로테아제임을 추측할 수 있었다.

정제된 protease의 경우 분자량이 28 Kda 의 monomer로 chaotropic agent 나 5%의 SDS 존재하에도 상당한 내성을 나타냈고 (표 3), 특히 pH 안정성의 경우 pH 4 - 12 까지 매우 넓은 영역에서도 효소 능에 큰 영향을 미치지 않고 있다. 다만 열에 대한 안정성의 경우 정제된 protease의 경우 50°C에서 급격히 효소 능이 소실되었으나 부분 정제된 protease의 경우에는 정제 protease와는 달리 약 60 - 65°C 까지 효소 능을 유지

표 4. 갯지렁이 유래 PLSP3 N-말단 아미노산 서열 및 서열 비교

Source	Enzyme	Amino acid sequence	
<i>P. leucophryna</i>	Trypsin-like serine protease	1 IVGGQDARQGEF	12
<i>Xenopus laevis</i>	Serine protease	30 IVGGENATPGKF	41
<i>Ctenocephalides felis</i>	Trypsin-like serine protease	135 IVGGEVAKLGEF	146
<i>Pacifastacus leniusculus</i>	Trypsin	32 IVGGTDASLGEF	43
<i>Metarhizium anisopliae</i>	Trypsin-related protease	30 IVGGEEAAQGEF	41
<i>Oryctolagus cuniculus</i>	Coagulation factor IX	217 IVGGENAKPGQF	228
Rabbit	Factor IX heavy chain	1 IVGGENAKPGQF	12
<i>Oryctolagus cuniculus</i>	Blood coagulation factor X	233 IVGGQDCRDGE	243
<i>Lumbricus rubellus</i>	Fibrinolytic enzyme	1 IIGGSNASPGEF	12
guinea pig	Coagulation factor IX	59 VVGGEDAKPGQF	70

하였다가 그 이후 완전히 소실되는 특성을 보이고 있다 (2, 3).

다음으로 정제된 갯지렁이 protease 의 cDNA를 cloning 하기 위하여 N-terminal 아미노산 서열을 (약 ~12 residues) 및 내부 아미노산 서열을 밝혔으며 그 결과를 표 4 에 나타내었다. 정제한 PLSP3 는 개구리, 가재, 토끼, 붉은 지렁이 등 여러 종 유래의 trypsin-like serine protease, coagulation factor IX, coagulation factor X 및 fibrinolytic enzyme 등과 N-말단 아미노산 부분에서 약 70% 정도의 유사성을 갖는 것으로 나타났다. 현재 갯지렁이 유래의 PLSP3 를 coding 하는 유전자를 밝히기 위하여 다음과 같은 전략을 세워 진행 중에 있다. 즉, 갯지렁이 PLSP3 의 N-말단, 내부 아미노산 서열 및 serine protease 에 공통적으로 보존되어 있는 catalytic triad 주변의 conserved region 에 대한 degenerate primer 를 합성 후 RT-PCR 에 의한 갯지렁이 serine protease의 부분 유전자 3종류 (PLSP1, PLSP2, PLSP3) 및 한 종류의 cystein protease를 확보하였다. 다음으로 위에서 얻은 부분 유전자를 probe로 사용하여 plaque hybridization에 의해 각각에 대한 전체 유전자 3종류에 대한 분석은 이미 완료하였으며 서열분석 및 BLAST search에 의해 얻은 각각 유전자의 특성을 규명하였다. 3종류의 유전자에 대한 분석 결과 그 중 1개의 유전자가 갯지렁이 protease 중에서도 가장 중요하고 독특한 기능중의 하나라고 판단되는 fibrinolytic activity 의 기능을 보였으며 현재 이 들 protease의 mature form을 이용하여 *E. coli* 등의 균주에서 발현을 시도 후 각종 분석이 진행 중에 있다.

2-2 갯벌 미생물유래 alkalophilic serine protease (*Bacillus protease*) 의 특성

효소가 유기화합물 합성에 촉매로서 사용될 수 있는 가능한 효소의 여러 장점에 기인하고 있고 효소의 촉매 효율성은 비슷한 반응조건 하에서의 비 효소적 화학반응에 비해, 무려 10⁸-10¹⁴

배나 되며 기질에 대한 특이성 광학 활성에 대한 특이성, 화학 구조상의 특정부위에 대한 특이성 등의 특성이 있어, 화학 촉매반응에 비해 반응의 선택성이 매우 높다. 현재까지 알려진 효소의 종류는 약 4,000 여종이 되며, 산업적으로 응용이 가능한 효소는 200 여종이고, 현재 상업적으로 생산되고 있는 효소는 전분 분해효소, 단백질 분해효소를 포함하여 약 60 여종에 불과하다. 그러나 이러한 많은 장점에도 불구하고 효소의 실제 산업적 응용을 제한하는 것은 효소를 산업적인 목적으로 사용할 때 발생하는 문제점에 기인하고 있다. 일반적으로 단백질인 효소는 적은 pH, 온도 및 이온 세기 범위에서 최적 활성을 나타내지만, 이러한 최적 활성을 나타내는 조건을 벗어나면 활성이 낮아지거나 심지어는 전혀 활성을 갖지 않는 경우도 발생한다. 게다가 대부분의 효소들은 열이나 산, 알카리, 중금속 등과 같은 stress 요인에 매우 약하며 유기합성에 흔히 사용되고 있는 유기용매 등에 의해 쉽게 불활성화가 일어나게 된다. 산업적 용도에서 사용하는 효소의 경우 생체 내부의 항상적 환경조건에 비해 변화가 심하고, 보다 극심한 생체 외부 환경 하에서 효소가 활성을 유지해야 하기 때문에 환경 stress에 대한 강한 저항성을 갖는 효소가 요구된다 (4). 산업용 효소의 활성에 미칠 수 있는 stress의 종류는 극심한 pH 에 노출, 극심한 온도의 변화, 산화-환원제의 노출정도, 반응액에 존재하는 stress물질(예: 계면활성제, 강산화제, 중금속 등) 에 노출 등이 있다. 이러한 환경하에서도 활성을 유지하는 효소들, 즉 극한 효소들을 생산하기 위하여 여러 가지 방법을 사용하고 있다. 대표적으로 site-directed mutation 법을 통하여 고 활성 및 고 안정성을 갖는 효소를 생산하는 방법과, 최근에는 토양, 해양 및 극한 환경(심해저, 열수공, 화산 등)에서 생육하는 미생물을 탐색함으로써, 새로운 기능 및 안정성을 갖는 효소류를 탐색하는 연구를 전 세계적으로 활발하게 진행하고 있는 중이다 (5). 극한 환경 (Extreme environments) 에서 생육 가능한 생물을 극한생물

표 5. 세제첨가용 protease의 제조회사 및 상품명

회 사 명	상 품 명	Microbial source	비 고
Novo Nordisk, Denmark	Alcalase	<i>B. lichemiformis</i>	
	Savinase	<i>Bacillus sp.</i>	가장 대표적 효소
	Esperase	<i>B. lentus</i>	계면활성제 내성
	Everase	<i>Bacillus sp.</i>	표백제 내성
Genencor International, USA	Purafact	<i>B. lentus</i>	
Gist-Brocades, Netherlands	Subtilisin	<i>B. alcalophilus</i>	
	Maxacal	<i>Bacillus sp.</i>	
	Maxatase	<i>Bacillus sp.</i>	
Solvay Enzymes, Germany	Opticlean	<i>B. alcalophilus</i>	
	Optimase	<i>B. lichemiformis</i>	
Nagase Biochemicals, Japan	Biopraxe	<i>B. subtilis</i>	
Godo Shusei, Japan	Godo-Bap	<i>B. lichemiformis</i>	
Wuxi Synder Bioproducts, China	Wuxi	<i>Bacillus sp.</i>	
Advanced Biochemicals, India	Protosol	<i>Bacillus sp.</i>	

(Extremophiles)이라하며, 그 서식 조건에 따라 다양하게 분류하고 있다. 대표적으로 저온균 (psychrophile, 약 15°C 이하), 고온균 (thermophile, 45-80°C), 초칼리성 미생물 (alkaophile, pH 10~12) 및 호염성 미생물 (halophile, 20~30% 염분환경에 생육) 등으로 분류하고 있다. 이러한 극한 생물은 높은 온도, pH, 염 (소금등) 농도에서 생육하거나 혹은 반대로 낮은 온도나 pH, 영양분 등의 비 일반적인 환경에서 생육할 수 있다. 따라서 이러한 극한 환경에서 생육하는 생물들 (extremophile) 에는 극한 효소류 (extremozyme) 의 존재 확률이 높은 것으로 판단된다. 그러나 우리나라 지형의 특징으로는 이러한 극한 환경을 갖는 자연 환경이 드문 실정이지만, 위에서 언급하였듯이 우리나라의 대표적인 지형적인 장점, 즉 삼면이 바다로 둘러싸여 있으며, 조수간만의 차이가 매우 크고 대부분 수심이 낮으며 엄청난 갯벌 조건대를 이루고 있는 서해안 등은 실로 우리만이 갖고 있는 특이한 해양환경으로 여기에 서식하고 있는 각종 해양생물자원, 특히 extremophile 은 우리의 미래형 자원의 보고이다. 따라서, 극한환경에 적응하여 생육하는 극한 미생물을 탐색하고, 분리, 동정, 생육, 보존 및 체계적인 계통 분류 기술의 구축은 이러한 미지의 환경에서 탐색한 유용한 신규 미생물이 생산하는 효소류를 포함하는 물질을 생산 및 분리하여 산업적으로 유용하게 사용하는 산업적으로 이용하는 기술과 직접적으로 연관관계를 가지게 된다. 산업적으로 유용하게 사용할 수 있는 기술은 ① 극한 미생물이 보유한 극한효소 (extremozyme) 의 분리, 정제 및 특성연구, ② 분리 및 정제된 효소류의 적용 분야 연구, 즉 사람의 질병 치료용 이외에도 의류용 세제의 성분, 콘택트 렌즈 세정제의 첨가제, 우유 단백질의 변형, 견섬유

의 고무질 제거 (silk degumming), 사료의 개선, 가죽의 침지 (soaking), 제모 (dehairing) 등 실로 다양한 분야로의 응용 연구, ③ 미생물을 이용한 환경정화기술, ④ 효소류 및 미생물의 화학 공정의 대체 및 보완 기술 개발, ⑤ 생물전환 공정기술 등이 있다. 고온, 저온 혹은 높은 염 농도 및 특수 해양환경과 같은 다양한 극한 환경으로부터 미생물을 분리하고 이들에 대한 산업적인 응용이 선진국에서 시도되고 있다. 그럼에도 불구하고 특수한 환경에서 유래된 효소는 그 환경에 대한 안정성만 확보하게 되는 단점이 있다 (예: 호염성 세균에서 유래된 효소는 고염에 대한 안정성만 확보되며, pH, 산화제, 염 농도 등 과 같은 stress는 보장받지 못함). 따라서 극한 조건에서 활성을 유지하는 안정한 효소의 개발 및 탐색은 효소 시장 진출에 필수적으로 갖추어야 할 사항이며, 이는 특히 산업용 효소의 경우 환경오염 문제와 직접적으로 연관 관계가 있기 때문이다. 우리 실생활 (예; 세제)에서 뿐만 아니라 산업 현장 (예; 가죽 산업 등) 에서의 효소의 사용은 환경오염 문제를 감소하는 효과를 나타낸다. 예를 들면, 화학세제로 인하여 심각한 환경오염문제가 대두하게 됨에 따라서 선진국에서는 이미 1960년대 이후, alkaline protease (표 5)를 이용한 효소세제의 상품화가 빠른 속도로 진척되었으며 이러한 현상은 대표적인 환경오염 산업인 피혁 산업에서도 환경오염을 줄이기 위하여 효소 (예; 단백질 분해효소) 사용이 증가하고 있는 실정이다. 따라서, 여러 가지 극한환경하에서 안정된 효소류를 탐색하는 것은 산업적인 응용에 상당한 경쟁력을 갖게 될 것으로 판단된다.

이상에서 언급한 것처럼 alkaline protease 는 최근 세제산업 (Working pH, >9.0), 가죽산업 (Working pH, 8-10) 등 많은

표 6. 오염 갯벌 유래 미생물이 생산하는 단백질 분해효소의 효소학적 특성

항목	성질	항목	성질
분자량	28-30 KDa (monomer)	환원제	Stable against 0.1M DTT, β -MSH
최적 pH	pH 8~12	유기용매	Stable against EtOH, MeOH, Acetonitrile, Acetone
pH 안정성	pH 6~12	변성시약	Stable towards 6 M Urea, 1M guanidine HCl
최적 온도	60~65 °C	계면활성제	5% SDS-75% 유지 (for 3 day)
열안정성	55° C, 1시간 (비교적 낮은 상한온도)	세제성분	Stable towards surfactants (LAS & AOS), Zeolite, sodium carbonate (builders)
보관 안정성	냉장-6개월 이상 실온-6개월 16% 유지 안정화제 처리시-37°C, 6개월간 95% 이상 유지	금속이온	Ca, Mg, Co, Cd, Cu, Cr 등 영향없음 (Hg 제외)
억제	PMSF (typical serine protease)	기질특이성	Aromatic residue at P 1 site cleavage (A-A-P-F-pNA)
산화제	5% H ₂ O ₂ -90% 이상 유지 (for 3 day)	저온활성	15°C 에서 효소능의 약 30-40% 유지

분야에서 그 사용이 증가하고 있으며, 뿐만 아니라 peptide 합성, 폐 X-ray film 으로부터 silver recovery 와 같은 흥미로운 분야 까지 그 응용 범위를 넓혀 가고 있는 추세이다. 많은 미생물들이 alkaline protease를 생산하는 것으로 알려져 있지만, 현재 상업적 이용되고 있는 alkaline protease 는 대부분 *Bacillus* 에서 생산하고 있는데 이는 *Bacillus* 유래의 효소가 높은 pH (세제 작용 pH 및 가죽 산업의 작용 pH)에서 최적의 활성을 가지며, 비교적 높은 온도에서도 활성을 나타내는 protease를 대량 생산할 수 있는 능력을 가지고 있기 때문이며, 또한 *Bacillus* 가 생산하는 alkaline protease 들은 여러 가지 detergent 성분들에 비교적 안정성을 나타내기 때문이다 (6).

Alkaline protease 는 1971년 Horikoshi 에 의하여 최적 pH 가 11.5 이며 pH 13 에서도 활성을 유지하는 alkaline protease 를 생산하는 alkalophilic *Bacillus* sp. strain 221에서 처음 보고한 이래로 (7), 10% SDS 존재하에서도 안정한 alkaline protease 를 생산하는 *Bacillus pumilus* (8), 10% H₂O₂ 존재하에서도 안정한 alkaline protease를 생산하는 *Bacillus* sp. (9) 등 다양한 *Bacillus* 유래의 alkaline protease 들이 보고되어 있다. 뿐만 아니라, 이러한 alkaline protease 들은 기존의 강력한 활성을 가지고 있는 것으로 알려져 있는 subtilisin 이나 proteinase K 보다 난 분해성 단백질인 elastin 과 keratin을 더 잘 분해하는 것으로 보고되어 있다 (10). 이러한 *Bacillus* 유래의 alkaline protease 의 장점 및 응용성에도 불구하고 많은 alkaline protease

들은 산업적으로 사용하는 데에 몇 가지 제약점을 가지고 있다. 즉, ① SDS 와 같은 강한 이온성 계면활성제 존재하에서 활성의 저하, ② 표백제 성분 (예; 과산화 수소수 등) 에 의한 활성의 저하, ③ 장기간 보관시 활성 저하, ④ 자가 분해 (autolysis) 현상 등이다. 즉, 아쉽게도 이러한 극한조건에 대하여 안정성을 모두 갖는 protease 가 아직 개발되지 않았으며, 현재 Novo 와 같은 major 회사에서는 각각의 목적에 맞는 효소를 개발하여 사용하는 실정이다 (표5). 이러한 관점에서 본 연구실에서는 지난 5년간 연구 결과로 인천 연안의 오염갯벌로부터 상기의 조건을 충족하는 protease를 생산하는 미생물을 탐색하였다. 그 결과, alkaline protease를 생산하는 여러 가지 미생물들을 확보하였으며, 그 중 안정성이 계면활성제 및 표백제 성분들에 대하여 매우 안정성이 뛰어난 단백질 분해효소를 생산하는 미생물을 확보하였다. 이 미생물을 동정한 결과 이 균주는 extremophile 의 하나로 분류되는 alkalophile 임을 확인하였으며, 16S rRNA sequence 분석결과 최종으로 *Bacillus* sp. (*Bacillus clausii*) 로 동정되었다. *B. clausii*로부터 얻은 효소인 *Bacillus* alkaline protease 는 wild type 효소로서, 온도 내열성(65°C) 만을 제외하고는 전반적인 효소학적 성질이 매우 안정한 것으로 판명되었다. 즉, 표 6 액서와 같이 pH 안정성, 반응최적 pH, chaotropic agent 존재하의 효소능, 중금속 존재하의 효소능, 유기용매 존재 하에서의 효소능, 음이온성 계면활성제인 SDS 의 존재 하에서 뿐만 아니라 과산화수소수 와 sodium perborate

표 7. 기존 Protease와 신규 Protease의 특성 비교

이름	수입효소		갯지렁이			갯 벌	
	A	B	PLSP3	BaPro103	BaPro104	BCAP52	BCAP58
Origin	<i>B. licheniformis</i>	<i>Bacillus sp.</i>	<i>P. leucophryna</i>	<i>Bacillus 103</i>	<i>B. amyloliquefaciens</i>	<i>B. clausii</i> I-52	<i>B. clausii</i>
특성	Subtilisin-like	Subtilisin-like	fibrinolytic	Subtilisin-like	Subtilisin-like	Subtilisin-like	Subtilisin-like
분자량	≈27 kDa	≈28 kDa	≈29 kDa	≈28 kDa	≈28 kDa	≈28 kDa	≈28 kDa
최적 pH	8.3	8.3	10.0	9-11	9-10	11.0	11.5
pH 안정성	stable in 5-10	stable in 5-11	stable in 5-12	stable in 6-12	stable in 5-11	stable in 5-12	-
최적 온도	50°C	50°C	35°C	45°C	50°C	60-65°C	80°C
열 안정성	20% loss at 60°C, 10 min	20% loss at 60°C, 10 min	10% loss at 60°C, 40 min	40% loss at 50°C, 60 min	no loss at 50°C, 60 min	15% loss at 55°C, 30 min	-
산화제 안정성	75% loss at 5% H ₂ O ₂ for 3 days	80% loss at 5% H ₂ O ₂ for 3 days	5% loss at 1% H ₂ O ₂ for 1 day	10% loss at 1% H ₂ O ₂ for 1 day	40% loss at 5% H ₂ O ₂ for 1 day	no loss at 5% H ₂ O ₂ for 3 days	25% loss at 5% H ₂ O ₂ for 3 days
계면활성제 안정성	25% loss at 5% SDS for 3 days	95% loss at 5% SDS for 3 days	5% loss at 1% SDS for 1 day	10% loss at 1% SDS for 1 day	10% loss at 5% SDS for 1 day	25% loss at 5% SDS for 3 days	5% loss at 5% SDS for 3 days
금속 이온	-	-	비 의존성	비 의존성	비 의존성	비 의존성	-
Type	Serine 계열	Serine 계열	Serine 계열	Serine 계열	Serine 계열	Serine 계열	Serine 계열
37°C 안정성	-	no loss, 6 months	-	-	no loss, 1 month	no loss, 6 months	-
참고문헌	-	-	PRBI, 2001 36, 893-900	PRBI, 2003 In press	PRBI, 2002 38, 155-159	JAM, 2003 95, 267-272	WJMB, 2003 accepted

등과 같은 강력한 산화제의 존재 하에서도 매우 뛰어난 안정성을 가지고 있는 것으로 확인됨으로써 extremozyme의 가능성을 보여 주고 있다 (11). 이러한 특성을 지니고 있는 *Bacillus protease*에 대한 각종 응용가능성 분야를 분석하던 중 역시 계면활성제와 산화제에 대한 안정성에 초점을 두어 세계첨가용 효소로 결정하였다. 즉, 이 효소를 세제성분과 반응 시 효소의 활성 여부를 검토하기 위한 몇 가지의 중요 실험 (상용세제의 각종 첨가제에 대한 안정성 실험, 효소의 보존에 필요한 최적 안정제 선정실험, 실온에 장기 보관 시의 효소의 안정성 등등)을 집중적으로 분석하여 세계첨가용 효소제제로서의 가능성을 타진한 결과 매우 긍정적인 결과를 얻고 있다.

3. 기존 효소와의 비교분석

이미 위에 기술한 바와 같이 지금까지 본 연구실에서 분리한 protease는 갯지렁이 와 오염갯벌에서 분리·동정된 *Bacillus protease*를 주축으로 하였고 과거에 분리하였던 갯지렁이 공생 미생물인 *Bacillus sp.* 103 과 104 를 총괄하여 수입효소인 A 제품 및 B제품등과 비교분석결과표를 만들었다 (표 7).

표 7에서와 같이 이들 효소는 대부분이 *Bacillus* origin으로 특성은 매우 유사하나 효소의 최적 pH에서의 차이점과 특히

산화제 및 계면활성제에 대한 안정성은 본 연구의 결과인 *Bacillus protease* (*Bacillus sp.* 103, 104, I-52, I-58 등)의 큰 장점중의 하나라고 생각되며 비교치는 우리 연구결과가 월등히 좋게 나타났다 (12-14). 효소반응의 관건인 최적온도 역시 대상제품과 유의할만한 차이점을 갖고 있다고 생각되며 이러한 특성은 다음에 자세히 기술하겠지만 특히 효소의 산업적 응용이란 측면을 고려할 경우 매우 좋은 특성중의 하나라고 생각된다. 특히 본 연구에서 사용한 효소는 공히 wild type의 *Bacillus*로부터 얻었기 때문에 앞으로의 생산성 증대, 특성의 유전적 변형 등을 고려할 경우 현재로서는 여러 가지 장점을 갖고 있다고 사료된다. 그러나 가장 특기할만한 사항은 본 연구에서 사용한 *Bacillus protease*나 갯지렁이 protease모두 채취된 장소가 갯벌이란 특수상황에서 서식하고 있는 생명체로부터 origin되었고 현재까지도 전혀 발표된 적이 없는 독특성을 갖고 있다는 사실과 또한 갯지렁이 경우는 진핵세포 유래의 효소라는 특징과 아울러 갯지렁이 protease의 경우 PLSP1, PLSP2 및 PLSP3의 서로 다른 최소한 3 종류의 serine protease의 존재가 확인되었으며, 그 외 하나 이상의 cystein protease의 존재가 확인되었다. 이 중에서도 PLSP-3의 경우 강력한 fibrinolytic activity를 보였으며 sequencing결과 novel gene으로 밝혀진 바 있으

며 이 PLSP-3의 경우 의·약학용으로의 응용연구를 현재 진행 중에 있다.

중국약용동물지 책2에 의하면(15) 이미 오래전부터 중국에서는 환형동물(지렁이, 갯지렁이등)의 강력한 청혈작용, 위 및 비장 기능을 돕고 체액의 소통을 원활히 하는 등에 대한 경험을 기술하고 있고 우리나라의 동의보감 역시 위의 사실에 대한 사항을 중국의 경우에서와 같이 동일하게 전하고 있다. 그러나 효소가 혈전 용해를 위하여서는 장으로 흡수되어야 하는데 흡수 기작에 대한 논란이 많았다. 이러한 사실은 갯지렁이의 경우 아직 학문적인 접근은 확실치 안 되었으나 같은 환형동물중 빈모강에 속하는 붉은지렁이(Lumbricus rubellus)의 경우 중국의 Qiao Fan등에 의해 fibrinolytic enzyme 이 장으로 흡수되는 mechanism 을 보고한 바 있으며 (16) 또한 본 연구실의 갯지렁이 protease gene에 대한 실험결과와 비교하여 볼 때 전반적으로는 서로 다른 서열을 갖고 있으나 많은 sequence의 homology도 찾을 수 있어 매우 의미 있는 결과가 아닌가 생각 된다.

4. 갯지렁이 와 *Bacillus protease*의 응용성 및 전망

현재까지 약 4000여 종의 효소 류 들이 알려졌고 그중에서도 약 200여종 이상이 상업용 효소로 사용되고 있으며 이들 효소의 source는 대부분이 미생물로부터 유래되고 있다. 1960년대 까지만 해도 상업용 효소의 판매량은 아주 미미했으나 그 이후 산업체뿐만 아니라 일반가정에 까지 효소의 요구가 폭발적으로 증가하여 오늘에 이르고 있으며 앞으로 더욱더 확대될 것으로 기대되고 있다. 전 세계 효소요구량은 덴마크의 Novo와 미국의 Genencor를 위시한 10여개의 major들이 대부분을 차지하고 있고 전 생산량의 약 60% 이상이 유럽에서 생산되고 있다. 이미 잘 알려진 사실이지만 protease는 단일효소로는 가장 많은 판매량(전체의 50% 이상)을 차지하고 있고 특히 의·약학용 및 상용효소의 한 분야인 세제첨가용 효소 등으로 사용되고 있으며 점차적으로 protease의 용도가 확대될 것으로 기대하고 있다 (17).

4-1. 갯지렁이 protease의 응용성

국내 갯벌서식 갯지렁이는 대략 290여종으로 그 중에서도 참갯지렁이, 흰이빨참갯지렁이, 두토막눈썹참갯지렁이 등이 가장 다양하게 출현하고 있다. 이들의 서식형태는 내생저서생물(endobenthos)로 갯벌에 유입되거나 분포하고 있는 각종 유기 퇴적물을 섭취하는 일상생활의 pattern을 갖고 있기 때문에 아울러 갯벌에 분포하고 있는 상당량의 유기퇴적물을 제거하는 중요한 역할을 동시에 수행하고 있다. 이와 같은 갯벌생물의 생

활사를 자세히 관찰할 경우 필연적으로 그 개체가 당면하고 있는 특수 바다환경 내지 갯벌환경을 이해하게 되며 결과적으로 이러한 환경을 극복하고 적응서식을 위해서는 체내에 혹은 체외의 각종 효소반응에 필요한 target molecule의 대략적인 윤곽을 이해할 수 있다. 이러한 갯벌생태학적 생활사를 갖고 있는 갯지렁이의 경우 일차적으로 자연스럽게 “유기물분해효소”라는 대상이 close up되며 이러한 과정과 이유로 갯지렁이 체내 protease를 대상으로 잡았다. 갯지렁이 protease의 경우 정제된 효소에 대한 각종 효소학적 특성과 물리화학적 성질에 대하여서는 이미 전항에 기술한바 있다. 전술한 바와 같이 갯지렁이 유래의 protease 는 그 효소가 물리, 화학적으로 비교적 안정된 효소로 혈전 용해 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 따라서 혈전 용해 활성효소(fibrinolytic enzyme)를 대량 생산하기 위하여 이 protease를 coding 하는 유전자를 구축한 cDNA library로부터 screening 하였고, screening 과정 중에 최소 3 종류의 효소인 PLSP1, PLSP2, PLSP3등을 얻었다. 각 protease gene 의 서열 분석 결과, PLSP1 은 brain specific serine protease 로 scavenger receptor 기능을 갖는 cysteine rich domain (SRCR) 과 trypsin-like serine protease domain 으로 구성되어 있었고 PLSP2 는 kallikrein 및 coagulation factor 와 같은 trypsin-like serine protease 였으며 끝으로 PLSP3은 fibrinolytic activity 를 갖고 있는 trypsin-like serine protease로 밝혀졌다. 이상 3 종류의 서로 다른 기능을 갖고 있는 trypsin-like serine protease 로 구성된 갯지렁이 protease의 signal sequence 를 제거한 mature form 을 T7 promoter 를 갖는 pT7-7 vector 에 도입하여 대장균 (*E. coli BL21* (DE3) 혹은 BL21 (DE3)pLysE 균주) 에 발현을 시도하였다. 일차로 발현이 끝난 것은 SDS-PAGE와 Western blotting에 의해 분석하였고 이 system 에서의 최적 발현조건을 분석하였다. 끝으로 대장균 이외에 yeast 나 *Bacillus*를 이용한 발현system을 현재 수행 중에 있다. 이상과 같은 일부 실험의 결과를 미루어 볼 때 PLSP3은 혈전치료제로서의 가능성이 매우 높다고 생각되며 현재 이에 대한 가능성실험을 집중분석 중에 있다. 그러나 위에서와 같은 기초결과를 적극 활용하여 발현된 미생물을 사용하더라도 생산성의 대폭증가, 생산된 효소의 몇 가지 특성인 온도저항성, 활성도의 특성, 3차 구조의 변형 등의 제반 문제점이 대두될 경우에는 전혀 새로운 분야로의 접근법으로 해결해야 되기 때문에 많은 시간과 예산이 뒤받침 돼야 한다고 사료된다. 끝으로 갯지렁이를 이용한 갯벌의 정화능력에 대한 연구가 우리나라의 일부 연구실과 일본에서 수행되고 있으나 주위의 많은 시선을 끌지 못하고 있는 상황이다. 본 연구 team의 idea로는 일부 갯지렁이 효소와 기타 다른 factor를 접목시킬 경우 해양 오염정화 내지 유기물정화 분야에 의외로 획기적인 방안이 수립될 가능성이

많다고 생각된다.

4-2. *Bacillus protease*의 응용성

인천연안의 오염된 갯벌로부터 유래된 *Bacillus protease*는 우선 미생물이 서식하고 있는 특수 환경에 대하여 알아볼 필요가 있다고 생각된다. 인천연안에 분포하고 있는 많은 갯벌은 우리나라의 특성상 민간인 출입이 통제된 군사보호지역으로 지정돼 있다. 이는 거의 인적의 출입이 안 된 상태에서 수십 년간을 인근 배후단지 (대도시, 공단, 축산 오폐수 유입 등)로부터의 오염원만이 아무런 제제 없이 반복되어 노출된 특수상황의 연속이었다라고 말할 수 있다. 바로 이러한 상황에서 연안갯벌이 포용하고 있는 각종 생명체는 장기간에 걸친 environmental & ecological pressure 와의 경쟁에서 선택, 도태, 적응의 순서에 따라 이들 pressure 를 극복하고 살아남은 갯벌생명체일 것이고 분명 정상상태의 생명체와는 본질적인 면에서 많은 차이가 있을 가능성이 있다고 사료된다. 즉, 이런 갯벌에 서식하고 있는 미생물로부터 유래된 protease는 정상 효소에 비해 많은 특성을 갖고 있으리라는 가정은 그리 잘못된 생각은 아니라고 생각된다. 기대하였던 바와 같이 *Bacillus protease*는 일반효소의 정상적 criteria를 훌쩍 넘는 extremozyme 범주의 효소 기능을 갖고 있었으며 특히 계면활성제 및 산화제 또는 chaotropic agent에 대한 안정도는 *Bacillus protease*의 산업적 응용에 큰 가능성을 제시하고 있다고 사료된다. 일반적으로 산업적으로 사용되고 있는 protease는 많은 부분이 미생물인 *Bacillus origin*이고 이미 잘 알려진 사실이지만 이것의 산업화 응용은 2가지 면을 고려해야 된다고 생각된다. 즉, 미생물에 대한 일부의 유전자 조작과 이를 대량생산하는 scale up fermentation공정기술이 바로 그것이다. 우선 *Bacillus protease*의 경우 상업적 이용이 매우 광범위하여 우선 세계의 효소첨가제, 가죽제품 공정 중 dehairing process, silk degumming process, contact lens washing solution 첨가제, 환경오염처리첨가제, 가축사료 첨가제 및 의료용 등 실로 방대한 분야에 대한 응용가능성이 알려져 있다. 이미 전 세계적으로 상업적 용도로 제일 많이 쓰이는 효소의 경우 (덴마크 Novo社의 Alcalase, Savinase 등), 대부분이 *Bacillus licheniformis* 나 *Bacillus sp.* 등과 같은 미생물로부터 얻고 있는 효소로 본 연구결과와 같은 alkaline protease로 알려져 있다. 본 연구의 갯벌로부터 유래된 *Bacillus protease*는 전항에 이미 기술하였듯이 효소의 안정성이 매우 뛰어나므로써, 수입효소와 비교하였을 때 전혀 손색이 없는 산업적 가치가 큰 효소라고 생각된다. 물론 산업현장으로 적용하기 전에 미생물에 대한 조작과 발효기술의 보완 및 외국의 경쟁사와 비슷한 50 내지 100여ton 규모의 발효기 여러 기가 설치되어야 하는 문제점은 앞으로 해결되어야 할 문제로 남아 있다. 우리 연

구실에서는 *Bacillus protease*를 세제첨가용 효소로 사용할 수 있는 가능성을 타진하기 위한 각종 실험을 국내의 모 유지회사와 공동으로 수행한 바 있고 결과로 현장에 직접 사용할 경우 큰 문제점은 없는 것으로 결론을 내렸으며(비누 혹은 세제용 builder와의 영향, 보관성, capsulation 등등) 현재는 생산성을 획기적으로 증산키 위한 유전자 조작법과 발효공정의 세부사항 점점에 돌입하고 있다. 이외에도 자돈사료처리용 효소로서의 실용화를 위해 *Bacillus protease*의 장용성 캡슐화에 성공하였고 이에 따른 각종 기초실험은 거의 완결단계에 있다.

4-3. 전망 및 맺는말

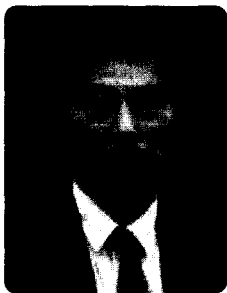
전 세계적으로 protease의 수요량은 증가일로에 있으며 우리나라의 경우 역시 예외는 아니라고 생각된다. 현재 국내에서 필요로 하는 각종 효소류는 전량 수입에 의존하고 있고 설사 효소부문의 수입량이 적다할지라도 이제는 우리 손으로 우리가 개발한 효소를 사용해야 될 때가 아닌 가 생각하면서도 가끔 너무 시기가 지났다는 생각이 들 때도 있다. 결론적으로 낙관과 비관이 엇갈리는 상황이 우리의 현실이다. 현재의 우리의 과학적 능력으로 보아 이 정도의 효소산업화는 충분히 수행될 수 있다고 자부하고 있지만 우리의 현실이 안타까울 따름이다. 전 세계 효소시장의 50% 이상을 차지 하고 있는 Novo는 일본에 Novo-Japan 현지 법인을 세워 운영하다가 1998년도에 채산성을 이유로 일본 북해도에 있던 공장 전부를 중국 천진으로 옮겨 현재 순조로이 생산 중에 있다. 현재 중국에서도 자체 brand의 효소제제가 생산되고 인도의 경우는 소요량의 대부분을 인도 국산으로 대치, 사용 중인 것으로 보고되고 있다. 국내의 경우 역시 의약품, 화장품, 식품 및 피혁 process, 사료첨가용 등 다양한 용처에 필요한 효소제품이 계속적으로 필요로 하며 앞으로도 수요량이 훨씬 증가될 가능성이 많다. 국내의 경우 몇몇 벤처 기업과 대기업에서 protease에 대한 연구와 실용화의 마지막 단계까지 왔으나 아직도 진정한 의미의 실용화에는 많은 문제점이 있고 궁극적으로는 역시 수지-채산성의 문제로 중도하차한 경우가 허다하지만 태평양화학만은 의약품의 protease를 계속 생산하고 있다. 물론 기업이란 이윤과 수지가 맞아야 시설투자 등이 이루어지는 기본적인 속성을 갖고 있다. 이를 완화시킬 수 있는 최선책중의 하나는 국가가 중점적으로 지원하는 연구를 통해 결정적 결과를 도출하고 이를 현장에 적용할 때까지의 기본을 완결한 후 기업에게 이전하여 기업의 위험부담을 경감시키는 대안이 좋지 않을까 한다. 우리는 언제부터인가 개발은 항상 외국과의 경쟁에서 이길 수 없고 이윤도 없다는 논리로 일관하여 항상 수입에만 길 드러진 많은 생산업체와 이를 무관심하게 지나쳤던 정부, 대학을 위시한 전문직 과학도들 모두가 책임져야 될 주

요문제라고 생각된다. 그러나 아직 우리 주위에는 많은 자연의 선물이 지천에 널려있지만 단지 우리가 이를 무심히 지나쳤다는 사실에 다시 한번 경각심을 가져야 된다고 생각한다. 우리가 너무도 쉽게 생각했던 자연에 대한 세심한 관찰력과 끈질긴 탐구심이 바탕이 되는 자연과학의 기본을 다시 한번 되새기고 반성할 때라고 말하고 싶다.

참고문헌

1. 홍제상. 2000. 한국의 갯벌. 대원사
2. Joo, H.S., Park, G.C., Kim, K.M., Paik, S.R. and Chang, C.S. 2001 Novel alkaline protease from the polychaeta, *Periserrula leucophryna*: Purification and characterization. *Process Biochem* **36**,893-900.
3. Joo, H.S., Park, G.C., Kim, K.T., Paik, S.R. and Chang, C.S. 2001 Simple methods for alkaline protease purification from the polychaeta, *Periserrula leucophryna*. *Process Biochem* **37**, 299-303.
4. Kumar, C.G. and Takagi, H. 1999 Microbial alkaline proteases: From a bioindustrial viewpoint. *Biotechnol. Adv.* **17**, 561-594.
5. Gupta, R., Beg, Q.K., Lorenz, P. 2002 Bacterial alkaline proteases: molecular approaches and industrial applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **59**, 15-32
6. Ito, S., Kobayashi, T., Ara, K., Ozaki, K., Kawai, S. and Hatada, Y. 1998 Alkaline detergent enzymes from alkaliphiles: enzymatic properties, genetics, and structures. *Extremophiles* **2**, 185-190.
7. Horikoshi, K. 1971 Production of alkaline enzymes by alkalophilic microorganisms. I. Alkaline protease produced by *Bacillus* no. 221. *Agric. Biol. Chem.* **35**, 1407-1414.
8. Han, X.Q. and Darmodran, S. 1997 Stability of protease Q against autolysis and in sodium dodecyl sulfate and urea solutions *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **240**, 839-843.
9. Saeki, K., Hitomi, J., Okuda, M., Hatada, Y., Kageyama, Y., Takaiwa, M., Kubota, H., Hagihara, H., Kobayashi, T., Kawai, S. and Ito, S. 2002 A novel species of alkalophilic *Bacillus* that produces an oxidatively stable alkaline serine protease. *Extremophiles* **6**, 65-72.
10. Horikoshii, K. 1999 Alkalophiles: Some applications of their products for biotechnology. *Mciobiol. Mol. Biol. Rev.* **63**, 735-750.
11. Joo, H.S., Kumar, C.G., Park, G.C., Paik, S.R. and Chang, C.S. 2003 Oxidant and SDS-stable alkaline protease from *Bacillus clausii* I-52: Production and some properties. *J. Appl. Microbiol.* **95**, 267-272.
12. Joo, H.S., Kumar, C.G., Park, G.C., Paik, S.R. and Chang, C.S. 2002 Optimization of the production of an extracellular alkaline protease from *Bacillus horikoshii*. *Process Biochem.* **38**, 155-159.
13. Joo, H.S., Kumar, C.G., Park, G.C., Paik, S.R. and Chang, C.S. 2003 Bleach-resistant alkaline protease produced by a *Bacillus* sp. isolated from the Korean polychaeta, *Periserrula leucophryna*. *Process Biochem.* In press
14. Kumar, C.G., Joo, H.S., Koo, Y.M., Paik, S.R. and Chang, C.S. 2003 Thermostable alkaline protease from a novel marine haloalkalophilic *Bacillus clausii* isolate. *World J. Microbiol. Biotechnol.* In press
15. 中國藥用動物志 第二册, 天津科學技術出版社, 8-10, 1983.
16. Fan, Q., Wu, C., Li, L., Fan, R., Wu, C., Hou, Q., and He, R. 2001 Some features of intestinal absorption of intact fibrinolytic enzyme III-1 from *Lumbricus rubellus*. *Biochim. Biophys. Acta* **1526**, 286-292.
17. Anwar, A. and Saleemuddin, M. 1998 Alkaline proteases: A review. *Bioresource Technol.* **64**, 175-183.

장정순 (張正淳)



- 1961. 3 - 1965. 2 서울대 문리대 동물학과 (학사, 동물학)
- 1973. 3 - 1975. 2 서울대 대학원 동물학과 (석사, 동물학)
- 1977. 4 - 1980.12 日本 東京昭和大學 醫學部 生化學 (박사, 생화학)
- 1968. 6 - 1972. 2 원자력청 원자력연구소 생물실 (연구사)
- 1972. 3 - 1978. 2 한국원자력연구소 방사선생물학연구실 (선임연구원)
- 1978. 3 - 1988. 1 인하대 이과대학 생물학과 (조교수, 부교수)
- 1988. 2 - 현 재 인하대 의대 생화학 교실 (교수)
- 주 연구 분야 서해갯벌생명체로부터 기능성신물질의 실용화연구
- 연 락 처 인하대 의대 생화학 / cschang@inha.ac.kr