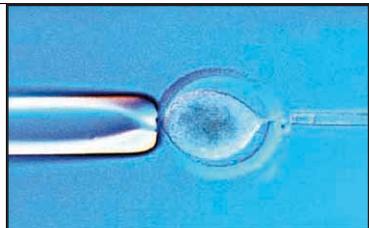
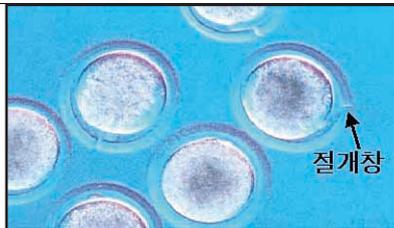
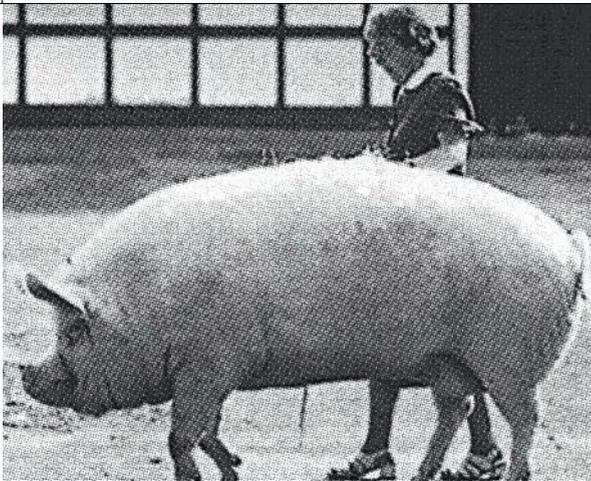


# 1

## 21세기 먹거리 - 新육류 '형질전환' 기술로 개척한다



글\_ 이창규 서울대학교 농생명공학부 교수 leeck@snu.ac.kr

**최** 근 들어 급속한 산업 발전으로 삶의 질이 향상된 결과 건강 장수에 대한 관심이 높아지고 이에 따라 먹거리에 대해서도 많은 신경을 쓰고 있는 것이 현실이다. 육류에 있어서도 소비자들은 기존의 영양보충이라는 개념을 떠나서 얼마나 맛이 있고 건강에 유익한 것인지를 먼저 생각하게 되었다.

우수한 품질의 육류를 생산하는데 있어서 영양, 육종 및 가공 등 여러 가지 요인들이 작용을 한다. 또한 최근 발전한 재조합 DNA의 기술과 형질전환 동물 기법에 의해 인위적으로 고기의 품질을 변형시킬 수 있는 방법이 개발되어 앞으로 고품질의 육류를 생산하는데 중요한 역할을 할 것으로 기대되고 있다.

번식 생리를 인위적으로 조절함으로써 번식 효율을 높이기 위한 기술이 다수 개발되어 이용되고 있다.

자연 교배 대신 사람이 수컷의 정액을 채취하고 처리하여 암컷의 생식기내에 주입하는 방법을 쓰는 인공 수정이 있다. 인공 수정 기술은 모든 가축에 폭넓게 이용되고 있는데, 그것은 이 방법에 의해 우수한 종모축의 이용 효율을 높여 가축 개량을 촉진시키고, 전염성 생식기병을 예방하여, 종

모축의 사육에 따른 경비를 절약하는 등 많은 이점을 얻을 수 있기 때문이다. 특히 동결정액(frozen sperm)을 이용하는 경우 주입시기를 최적화할 수 있어 번식효율을 더욱 높일 수 있다.

가축의 자궁내나 시험관내에서 만들어진 수정란을 다른 개체의 자궁에 이식하여 임신과 분만을 유도하는 일련의 기술적 과정을 거치는 수정란이식이 있다.

인공 수정은 수컷 쪽에서 가축 개량을 촉진시키는 방법인데 반하여 수정란 이식은 암컷쪽에서 가축 개량을 촉진시키는 방법이다.

소와 같은 단태 동물에서는 생식선 자극 호르몬으로 다배란 처리를 하여 인공수정을 실시하면 다수의 수정란을 얻을 수 있다. 채취된 수정란은 검사과정을 거쳐 비외과적 또는 외과적인 방법으로 주입하게 된다.

수정란을 이식할 때는 공란축과 수란축의 발정이 일치해야 한다. 공란축과 같은 시기에 발정이 온 수란축을 사용하면 동기화를 위한 조치가 필요 없지만, 그렇지 못할 때는 동결 수정란을 이용하거나 동기화를 위하여 호르몬을 투여하는 등 별도의 처리를 실시해야 한다.



### 시험관 수정 보편화, 우수개체 생산

우리에게 시험관아기로 잘 알려져 있는 체외수정 기술은 가축에서 먼저 개발되어 이용되어 왔다. 우수한 암가축 유전자의 이용 효율을 높일 목적으로, 다배란을 유기하는 대신 난소를 적출하여 그 속에 내포되어 있는 수많은 미성숙 난자를 회수하여 시험관내에서 성숙시킨 다음 수정을 유도함으로써 시험관내에서 다수의 우수한 수정란을 생산할 수 있다. 이후 발달한 수정란은 수정란 이식 기술을 이용하여 대리모에게 이식하여 우수한 개체의 산자를 생산할 수 있다.

다배란 처리 및 체외수정 후 남은 수정란을 동결 보존하여 이용성을 높일 수 있다. 이 기술의 핵심은 세포내에 있는 물을 삼투압 차이를 이용하여 제거한 상태에서 동결점 이하의 온도에서 동결 보존한 후 다시 용해시에 적절한 방법으로 세포내로 물을 되돌림으로써 생존성을 유지하는 것이다. 수정란 동결은 동결정액과 마찬가지로 계획된 번식을 실시할 수 있고 운반이 쉬워 수정란의 이동 및 국제간 교역에도 이용되고 있다.

이밖에도 수정란 이식 기술이 확립됨에 따라 수정 기술을 이용하여 가축의 번식 효율이나 생산성을 크게 개선할 수 있는 새로운 생물 공학적 또는 유전 공학적 기술이 속속 개발되고 있다. '수정란의 성감별'은 여러 가지 방법으로 수정란의 성(sex)을 감별한 다음 선택적으로 이식함으로써 태어나는 새끼의 성을 조절할 수 있다. '정자의 분리'는 수정란의 성을 감별하는 대신 암컷을 만드는 정자와 수컷을 만드는 정자를 시험관내에서 분리한 다음 선택적으로 인공 수정을 실시함으로써 태어나는 새끼의 성을 인위적으로 지배할

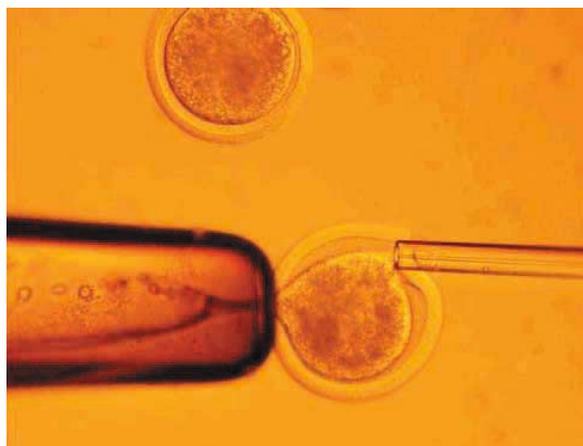
수 있다. '키메라 동물의 생산'은 상이한 개체나 품종에서 유래한 2~3개의 수정란을 시험관내에서 융합시키면, 상이한 유전자형이 하나의 개체내에 공존하는 키메라 동물이 생산된다.

### 형질전환동물 생산기술은 초보단계

형질전환동물(transgenic animal)이란 '유전자 이식 동물'이라 부르기도 하며 동물 자신이 원래 가지고 있지 않은 외부 유전자를 재조합하여 이를 동물의 염색체상에 인위적으로 삽입시킴으로써 그 형질의 일부가 변화된 동물을 말한다. 세계 최초의 형질전환 동물은 생쥐에서 1980년에 최초로 성공하였으며 가축에서는 1985년에 돼지에서 최초로 개발된 이후 생명공학의 발달과 더불어 눈부신 발달을 거듭해 왔다.

형질전환동물을 생산하기 위해서는 먼저 크게 두 가지 요소가 필요한데 하나는 형질전환을 위한 유전적 변형(genetic modification)과 둘째는 변형된 유전 형질을 전달할 매개체인 세포주(carrier cell line)가 있다. 유전적 변형을 위해서는 외부 유전자가 염색체상에 삽입되어야 하는데 그 양상에 따라 무작위적 삽입과 적중된 삽입이 있다. 또한 매개체인 세포주의 종류에는 난자 또는 수정란, 정자, 배아 줄기세포, 배아생식세포 및 체세포 등이 있다.

형질전환동물을 만드는 방법에는 모두 다섯 가지가 있다. 여기에는 미세주입법, 유전자 변형된 배아줄기세포를



핵융합



형질 전환 돼지

이용하는 방법, 레트로바이러스 벡터를 이용하는 방법, 정자를 이용하는 방법, 그리고 핵 이식방법 등이 있다.

미세주입방법은 유전적 변형에서 무작위적 삽입만 가능하고 매개체로는 수정란을 이용한다. 위에서 소개한 방법들 중 가장 먼저 성립된 방법으로 원하는 유전자가 발현이 가능하도록 재조합된 외부 유전자를 전핵 상태 수정란의 두 전핵 중 주로 오성전핵에 주입하는 방법이다. 이를 대리모에 이식하고 태어난 산자 중 검사를 통하여 원하는 유전자가 염색체상에 삽입되었는지 또한 발현이 되는지를 확인하여 파운더 형질전환동물을 생산하게 된다. 이 방법은 다른 방법들에 비해 비교적 효율이 높고 원하는 유전자를 과다 발현시킬 수 있는 장점이 있다.

그러므로 경제동물에서 형질전환을 위한 방법으로 가장 많이 사용되고 있고 주로 고가의 유용 단백질을 생산하는 동물(bioreactor)을 만드는데 사용되고 있다. 그러나 앞에서 지적했듯이 외부 유전자의 무작위적인 삽입으로 인하여 발현의 양상이 다양하고 조절이 어렵다. 또한 외부 유전자가 미세주입된 후 곧바로 염색체상으로 삽입되지 않고 난할을 거친 후 한 개의 세포에만 삽입되어 태어난 후 일정 부위에서만 형질전환을 나타내는 모자익형(섞임증, mosaicism)이라는 단점을 갖고 있다. 그리고 이 방법으로는 어떤 형질을 첨가만 할 수 있지 없앨 수는 없다.

미세주입에 의하여 생산된 형질전환동물 초기에는 주로 성장 촉진 및 육질 향상을 목표로 진행되었으나 최근에는 미국과 유럽의 제약회사나 생명과학계열회사에서 주로 유용단백질 생산을 위한 상용화에 많이 쓰이고 있는 실정이다. 국내에서는 최근 락토페린을 생산하는 보람이와 백혈구 증식인자를 생산할 수 있는 흑염소인 메디 및 조혈촉진인자를 생산하는 돼지인 새롭이 등이 이 방법을 통하여 생산되었다.

#### 배아줄기세포 이용, 경제동물 생산 기대

배아줄기세포는 배반포기 수정란의 내부세포괴에서 분리된 세포주로서 체외에서 적절한 환경만 유지해 주면 미분화된 상태에서 무한정으로 증식이 가능한 세포이다. 또한 하나의 온전한 개체로 발달할 수 있는 전능성과 다양한 종류의 세포로 분화할 수 있는 다능성을 지니고 있다. 하지만 가장 중요한 특징은 유전자 적응이 용이하다는 점이다. 유전자 적응이란 재조합된 외부 유전자가 무작위적으로 염색체상으로 삽입되는 것이 아니라 특정한 부위에 삽입되는 방법으로 주로 내생 유전자를 외부 유전자와 치환하여 불활성화 시킴으로써 그 형질의 발현을 없애는 낙아웃 동물을 만드는데 많이 이용된다. 하지만 이 유전자 적응의 효율은 매우 낮으므로 배아줄기세포처럼 체외에서 무한정 증식시킬 수 있

는 세포를 매개체로 사용하게 된다.

이 방법을 통하여 형질전환된 즉 낙아웃 동물을 만드는 방법으로는 매개체인 배아줄기세포에서 유전자 적중을 통하여 먼저 세포상에서 낙아웃된 배아줄기세포를 만든 다음 이 세포를 배반포 수정란에 주입하여 대리모에 이식하여 발달시키면 주입된 배아줄기세포는 배 발생과정중에 참여하게 되어 여러 조직으로 발달하여 키메라 동물이 생산되게 된다. 이들 중 낙아웃된 배아줄기세포가 생식세포로 발달한 개체를 선별하여 번식과정을 통하여 원하는 유전자의 낙아웃 형질을 갖는 동물을 생산하게 된다.

이 방법을 통하여 가장 먼저 배아줄기세포가 확립된 생쥐에서는 수천 종류의 낙아웃 생쥐를 통해 질병모델동물이 만들어져 생물학 및 인간의학의 기본 연구에 많은 기여를 해왔다. 경제동물에서도 생쥐에서와 같은 배아

줄기세포주를 확립하려는 활발한 연구가 진행되어 왔지만 불행히도 아직까지는 생쥐의 배아줄기세포와 같은 세포주가 확립되어 있지 않은 상태다.

이 방법의 장점으로는 위에서 언급했듯이 특정한 유전자를 불활성화할 수 있으므로 무작위적인 삽입에 따

른 문제점들을 극복할 수 있고 다른 방법들과 병행하게 되면 미세한 돌연변이, 특정형질의 부가 등 그 적용 범위가 상당히 다양하다는 점이 있다. 하지만 유전자 재조합 기술, 세포/조직 배양 기술, 수정란 취급 기술등 다양한 기술이 필요하므로 기술적으로 어렵고 상대적으로 시간도 오래 걸리며 많은 경비가 필요하게 된다.

이 방법을 통하여 생산된 낙아웃 생쥐의 경우는 그 종류가 수천에 이르고 있으나 아쉽게도 경제동물에서는 현재까지 배아줄기세포를 이용하여 특정형질이 낙아웃된 형질전환동물이 생산되지 않았다.

레트로바이러스는 자신의 유전물질인 RNA를 역전사효소를 이용하여 DNA로 전환시킨 후 감염된 숙주세포의 염색체내로 무작위적으로 삽입되어 이를 숙주의 물질과 기전을 이용하여 증폭시켜 다량의 바이러스를 생산하는 방법으로 증식하게 된다. 이러한 레트로바이러스의 특성을 이용

하여 만든 벡터가 레트로바이러스 벡터인데 여기에는 세포의 염색체내로 삽입되는 특성만 남겨 두고 이 외의 기전을 담당하는 유전자들을 제거한 벡터로 외부 유전자를 레트로바이러스의 감염능력과 염색체상으로의 삽입능력을 이용하여 외부 유전자를 효과적으로 도입시키게 된다. 이 방법으로는 유전자 변형 중 무작위적인 삽입을 할 수 있고 매개체로는 빠른 속도로 증식하는 세포 즉 수정란과 배아줄기세포 등을 들 수 있다.

이 방법은 먼저 레트로바이러스 벡터에 원하는 유전자를 재조합하여 최종 벡터를 제작한 후 이를 수정란에 감염시켜 대리모에 이식하여 형질전환동물을 만드는 방법이다.

이 방법의 장점은 레트로바이러스의 감염능력을 이용하므로 매우 높은 전이율을 보이고 또한 한 복제동물의 유전자만 삽입된다는 장점이 있다. 하지만 미세주입법과 같은 무작위적인 삽입에 따른 문제점들을 안고 있고 안정성의 문제로 상업적인 목적으로는 사용되지 않고 있다. 그러나 인간에서 유전자 치료의 한 방안으로 활발히 연구되고 있는 실정이다.

시험관 아기를 만드는 방법은 체외수정이라는 방법으로 이미 널리 알려지고 많이 쓰이고 있다. 이는 체외에서 정자와 난자를 인위적으로 수정시켜 모체에 이식하여 산자를 생산하는 방법이다. 여기서 정자의 특징 중 하나가 바로 외부 유전물질인 DNA를 흡착할 수 있고 이를 체외에서 수정할 경우 효과적으로 난자내로 유입시킬 수 있다는 점이다. 1970년대 이탈리아에서 처음 개발된 이 방법은 이상에서 언급한 복잡한 과정을 거치지 않고 단순한 체외수정과정으로 형질전환동물을 만들 수 있는 방법으로 크게 각광을 받았으나 아직까지도 그 가능성과 유용성에 대한 의문이 제기되고 있기도 한다. 이 방법으로는 유전자 변형 중 무작위적인 삽입만이 가능하고 매개체로는 정자를 이용하게 된다.

이 과정은 먼저 외부 유전자를 정자 두부에 흡착시키고 이를 확인한 다음 난자와 체외에서 수정시켜 대리모에 이식한 후 태어난 산자에서 외부유전자의 삽입 및 발현 여부를



확인하면 된다.

장점으로는 복잡한 과정을 거치지 않고 체외수정만으로 형질전환동물을 만들 수 있다는 점이 있지만 무작위적인 삽입에 따른 문제점을 안고 있고 앞에서도 언급했듯이 아직까지도 이 기술의 유용성에 대한 많은 논란이 있다는 점이다.

### ‘돌리’ 탄생, 모든 체세포 이용 가능성 확립

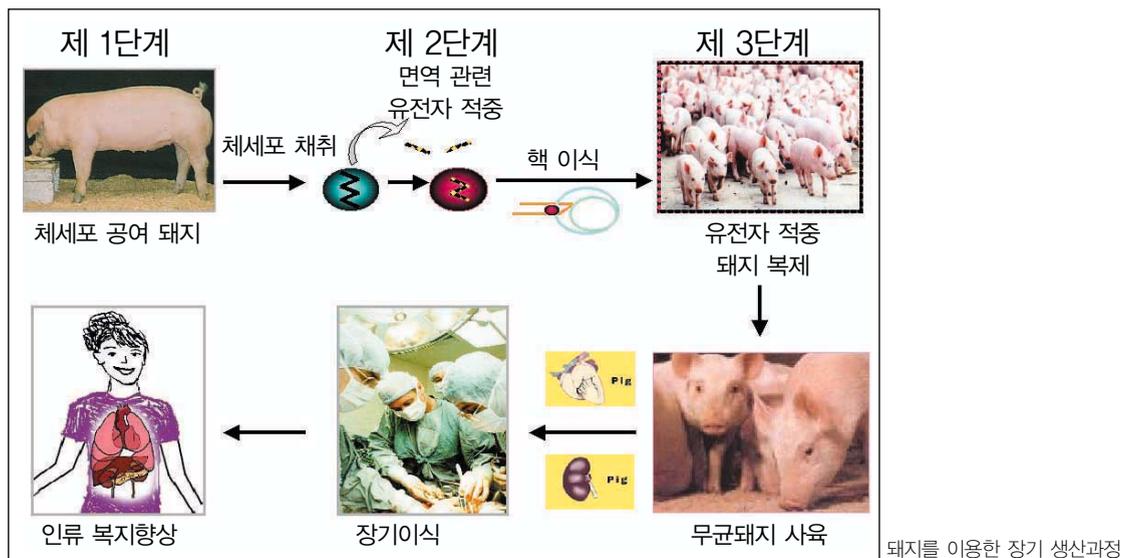
핵이식은 이미 19세기에 개발된 방법으로 주로 양서류 세포의 전능성을 시험하는 방법으로 사용되었다. 이후 이 방법이 포유동물에게도 적용되었지만 초기 수정란에서 획득한 세포만이 전능성을 갖고 온전한 개체로 발달할 수 있는 제한이 있었지만, 1997년 영국에서 체세포 복제양인 돌리가 태어난 후 그 적용범위는 상상을 초월할 정도로 넓어졌다. 핵 이식 방법은 유전자 변형 중 무작위적인 삽입과 적중된 삽입이 모두 가능하고 매개체로는 배아세포, 배아줄기세포 외에도 이론적으로 모든 체세포가 이용 가능하다.

과정으로는 먼저 미수정란에서 유전물질을 제거하고 여기에 새로운 유전물질을 공여세포의 핵을 통하여 주입하는데 세포 융합이나 직접 주입에 의하여 실시한다. 이후 이 난자를 활성화시켜 수정이 일어난 것처럼 만들어 주고 대리모에 이식하여 산자를 생산하게 된다. 형질전환을 위해서는 핵이식과정 전에 공여세포에서 이루어지게 되는데 여기서 무작위적인 삽입이나 적중된 삽입을 통하여 원하는 형질을

얻거나 변형시킬 수 있다.

이 방법의 장점으로는 아직까지는 많은 연구가 필요하지만 이론적으로는 어떠한 종류의 세포도 사용할 수 있고 태어난 형질전환동물은 100% 형질전환율을 보이고 모자익형(섞임증)과 같은 문제점이 없다는 것이다. 그러나 핵 이식 과정 자체의 효율이 매우 낮고 복제 수정란의 발달과정중 생기는 이상으로 인한 유산이나 높은 사망률과 같은 문제점이 있다. 그리고 경제동물에서 배아줄기세포를 이용하지 않고 체세포에서 유전자 적중을 통하여 원하는 형질을 변형시키고 이를 핵이식을 통하여 낱아 동물과 같은 형질전환동물을 생산할 수 있는 방법이 열렸지만 아직까지 체세포에서는 유전자 적중률이 매우 낮은 문제가 있다. 그러나 현재 전세계적으로 이러한 문제들을 해결하기 위한 활발한 연구가 진행되고 있으므로 앞으로의 전망은 밝다고 할 수 있겠다.

체세포 복제로 태어난 첫번째 동물은 돌리이지만 형질전환된 체세포를 이용하여 태어난 최초의 동물은 역시 양인 폴리인데 이 양은 우유에서 인간의 팩터 IX을 생산할 수 있는 유전자를 갖고 있다. 소에서는 미국의 매사추세츠대학에서 유전적으로 변형된 체세포를 이용하여 최초의 형질전환 복제소인 조지와 찰리를 생산하였다. 나아가서 최초로 체세포에서 유전자 적중으로 특정 형질이 불활성화되어 태어난 체세포 복제동물은 염소이고, 최근에는 미국에서 인간에게 이식했을 때 초급성거부 반응을 일으킬 수 있는 유전자가





복제양 돌리

제거되어 이종간 장기이식에 대한 기초를 열어놓은 돼지를 생산하기도 하였다. 국내에서는 황우석 박사팀의 활발한 체세포 복제 연구에 의하여 홀스타인에서 ‘영롱이’를, 한우에서 ‘진이’를 생산한바 있다.

### ‘형질전환’은 국가적 재산, 집중육성 필요

형질전환동물 기술이 발달하기 전에는 동물에서 특정형질을 부여하기 위해서는 육종과 선발을 통한 방법이 주를 이루었는데 이는 그 동물 자체의 유전형질만이 가능하고 장기간이 소요되며 많은 노동과 경비가 소비되게 된다. 그러나 형질전환기술을 통해 인위적으로 특정 형질을 부가 또는 변형시킴으로써 시간과 노동력을 줄일 수 있게 되었고, 또 자체 형질 외에도 다른 종의 유전형질까지도 부가가 가능하므로 그 응용범위가 더욱 넓어졌다.

초기의 형질전환동물의 이용방안은 실험동물에서 기초연구와 개발을 위한 실험용으로 주로 이용되었는데 경제동물에서는 주로 성장 촉진이나 질병저항성을 통한 생산성의 향상에 주력해 왔다. 그러나 최근 급격히 성장한 생명과학의 발달과 더불어 형질전환동물의 유용성은 산업뿐만 아니라 인간 의학 등 궁극적으로 인간의 삶의 질 향상에까지 확대

되었다. 그 예로서는 몇 가지를 들 수 있는데 먼저 동물의 유선 등을 이용한 바이오리액터 형질전환 동물을 들 수 있다. 인간의 질병을 치료하는데 필요한 고가의 단백질 약품의 유전자를 젖소의 우유에 분비되도록 하여 이를 정제하여 비용을 절감할 뿐 아니라 생산량도 증가시킬 수 있는 장점이 있다. 또한 이종간 장기이식을 할 경우 일어나는 거부 반응에 대한 유전자를 변형시켜 만성 공급 부족인 장기이식 시장에 인간에게 이식 가능한 장기를 공급함으로써 인간의 퇴행성 질병의 치료에 도움을 줄 수 있고 또한 배아줄기세포를 이용한 세포치환치료법에 형질전환 기법을 응용하여 유전자 치료가 가능하게 될 수 있다. 또한 성장 촉진과 산유량 증대 및 동물식품의 품질 향상을 통하여 경제동물의 생산성 증대를 통하여 양질의 영양원 생산에 기여하고 동물식품을 보다 친환경 및 친인간적으로 변형시켜 그 소비를 증진시킬 수도 있다. 또한 최근 문제가 되고 있는 광우병과 같은 질병에 저항성을 갖는 동물을 생산하여 보다 안전한 식품의 생산과 공급에도 이 형질전환기법을 이용할 수 있다.

생명과학기술은 엄청나게 빠른 속도로 발전하고 있으며, 21세기의 동물산업은 형질전환기술의 활용여부에 의해 판가름난다해도 과언이 아니다. 특히 형질전환동물을 이용한 의약품이나 인공장기의 생산 등 동물의 형질전환기술은 엄청나게 빠른 속도로 발전하고 있으며 미래의 생명과학의 발전을 주도할 분야이다. 아직은 기술적인 문제가 산재되어 있으나, 이러한 첨단기술은 생산성 향상 정도와 그 파급효과가 지대하기 때문에 21세기를 주도 면밀하게 준비하고 있는 선진국들은 이러한 기술들을 국가의 중요한 재산으로 인식하고 특허권, 지적 재산권 등의 법적 장치를 동원하는 보호정책을 추진하고 있다. 그러나 우리 나라의 형질전환동물 생산기술은 선진국에 비하여 많이 떨어져 있다. 발정동기화 및 수정란이식기술 등은 산업화를 위한 기반기술이 확보된 상태지만 유용유전자의 재조합, 유전자 도입방법, 유전자의 안전성 검정, 생식세포의 복제 등에 대한 연구가 지속적으로 추진되어야 한다. 



글쓴이는 서울대 대학원 동물번식생리학 석사, Texas A&M University, U.S.A. 동물생식생리 및 형질전환학 박사. 미국 Texas A&M 대학 박사 후 연구원, 연구조교를 지냈다. 현 아시아 태평양 축산학회 편집위원