

## [기획-특집] 추출제, 과학으로 벗기는 신비

식물 유용 물질의 최신 연구 동향



대사공학(Metabolic Engineering)을 이용하여  
“원하는 물질만, 보다 저렴하게”

**식** 물을 이용한 유용물질의 생산 및 그 응용은 20세기 이후 보다 적극적이고 활발하게 전개되고 있다. 생물공학 전반에 걸친 기술의 발전이 식물 내 유용물질의 규명 및 산업적 가치창출에 크게 기여했기 때문에 풀이될 수 있을 뿐만 아니라, 최근 현대인의 건강에 대한 관심이 'well-being'이라는 신조어로 요약되어 거의 폭발적으로 확산되고 있는 근래의 사회 현상 역시 이와 무관하지 않을 것이다. 이처럼 식물 내 유용물질의 산업적 응용은 그 어느 때보다 호기를 맞이하고 있으며 첨단공학기술과 맞물려 산업적 가치가 극대화되고 있다고 단언할 수 있을 것이다.

그러나 식물 내 유용물질들에 대한 사회적 인식도는 매우 낮아서 일부 친숙한 소수의 천연물질들을 제외하고는 일반인들뿐만 아니라 연구자들에게도 백안시 되어 온 것이 사실이다. 식물의 가치는 대체적으로 식용으로서의 가치만이 거의 절대적으로 평가되어 왔으며 유용한 성분이 함유되어 있는 약용식물 역시 최근 들어 몰밀듯이 밀려들어오는 저급 중국산 한약재 파동과 맞물려 평가절하 되어 온 것 또한 사실이다. 이에 필자는 식물이차대사산물로 총칭되는 식물 내 유용물질의 최근 연구동향을 기술함으로써 식물 내 유용물질의 효용성과 사료첨가



윤성웅 박사  
(포항공대 환경연구소)

제로서의 그 가능성을 제언해 보고자 한다.

**현재까지 10만종, 매년 4,000여종 새로이 보고**

1997년, Medicinal herb product market 규모만 US\$14 billion

식물추출물은 식물의 재분화 부분(잎, 줄기 등)에 축적되어 있는 이차대사산물 (plant secondary metabolite compound)을 총칭한다. 식물에서 상업적으로 이용 가능한 이차대사산물은 전체 식물 250,000~750,000종에서 5~15%의 식물 종을 screening해서 얻어진 compound들로서 현재까지 약 10만 여종에 이를 것으로 추산되며 매년 4,000여종 이상이 새로이 보고되고 있다. 일반적으로 식물의 이차 대사산물은 조직이나 기관에서 독자적으로 발현되거나 주어진 환경에 대한 defense mechanism에 의해 대사의 최종 단계에서 생산되어 세포질이나 액포 속으로 이동하는 것으로 알려져 있다.

**■ 식물 유래 유용물질 분류표**

분류	주요 물질
Alkaloids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzophenanthridine: sanguinarine</li> <li>• Benzyisoquinoline: berbamine, aromaline</li> <li>• Ipecac: emetine, cephaelin</li> <li>• Indole Alkalids: vincristine, vinblastine, ajmalicine, serpentine</li> <li>• Morphinan: morphine, codeine</li> <li>• Protoberberine: berberine</li> <li>• Tropane Alkaloids: atropine, scopolamine</li> <li>• Quinoline: quinine</li> </ul>
Phenolics	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rosmarinic acid, capsaicin</li> </ul>
Polyacetylenes	-
Quinone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• shikonin</li> </ul>
Steroids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• digitoxin(digoxin)</li> <li>• saponin</li> <li>• diosgenin</li> </ul>
Terpenoids	<ul style="list-style-type: none"> <li>• components of essential oils</li> <li>• paclitaxel</li> </ul>

또한, 이들은 세포로부터 조직이나 기관으로 분화하는 단계에서 특정 유전자가 자체의 분화(differentiation) 혹은 development program에 의해 연속적이나 간헐적으로 발현되어 생산되어지며 식물의 노화현상과도 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 주요 식물추출물시장은 크게 향신료와 방향제산업, 의약품산업 그리고 살충제산업의 세 분야에 집중적으로 형성되어있으며 매년 3.5~4%의 시장 성장률을 보이고 있다.

예를 들어 Medicinal herb product market의 경우 전 세계시장규모가1997년 약 US\$14 billion에 이르렀고, 1998년 미국 단일시장규모만US\$ 3.866 billion으로 보고된 바 있다(United Nations International Trade Yearbook,1999).

### 생리활성면 관심 고조, 미국 내 약국 처방의 25%가 식물추출물

식물추출물들은 생화학적, 생태학적 관점에서 볼 때 미생물이나 외부 동물들로부터 식물체 자신을 방어하거나 특별한 서식지를 확보하는 먹이 경쟁에서 또는 생리활성면에서 유리한 물질이라는 점에서 관심이 고조되고 있는데 이러한 점은 유기화학 분야의 눈부신 발달에도 불구하고 식물들이 아직도 화학적, 의학적으로 중요한 자원이 되고 있다는 점을 강조하고 있는 것이다.

식물추출물은 미국 내 약국 처방약의 무려 25%를 차지하고 있으며 Rhone-Poulenc Rorer, Hauser Chemical Research, NaPro Bio Therapeutics, ChiRex, Polysciences, Xechem, Towers Phytochemical, Phytogen Life Sciences 등이 관련 의약품을 생산하는 주요 제약회사이다. 앞서 기술한 바와 같이 애석하게도 국내에는 이와 관련된 산업이 활성화되지 못하고 있으며 전통 한의학에서도 정확한 정량적 정성적 분석을 표준화하지 못하고 있는 실정이다.

최근 들어 삼양제넥스가 taxol에 대한 연구와 그 상업화에 매진하여 가시적인 결과도 출되고 있는 것이 업계의 유일한 고무적인 동향이라고 할 수 있다. 이처럼 식물추출물에 대한 중요성은 이미 인정받고 있으며 관련 시장은 전 세계적으로 형성되어 활발하게 국가 간 교역이 이루어지고 있다고 할 수 있으나 국내에서는 아직 풀어야 할 과제가 아직 많이 남아있다고 평할 수 있을 것이다.

## 식물추출물 연구의 최근 동향

현재까지 상업화가 되었던 식물추출물은 제초제로 주로 사용되어 온 nicotine, pyrethrin, rotenone 등과 steroid, alkaloid, terpenoid 등 제약업체에서 사용되어 온 chemical compound들을 들 수 있다. Steroidal sapogenin, Digitalis glycoside, Catharathus alkaloids, belladonna alkaloid (atropine, hyoscyamine, scopolamine), cocaine, colchicines, opium alkaloid (codeine, morphine, papaverine), physostigmine, pilocarpine, quinine, quinidine, reserpine, d-tubocurarine, taxol 등이 대표적인 실례들이다. 또 다른 경우는 이러한 식물의 이차대사산물이 생화학적 과정을 연구하기 위한 pharmacological tool로 사용된 예다. 예를 들어 Euphorbia에서 생산되는 diterpene ester는 발암과정을 연구하기 위해 이용되기도 하였다.

일차대사산물의 가격에 비해 상업적으로 이용되는 식물추출물의 가격은 그램 당 수 달러에서 수백만 달러에 이르는 고가에 이르기까지 다양한 가격대를 나타내고 있다. 예를 들어 정제된 opium alkaloid (codeine, morphine) 등은 \$650~\$1250/kg의 가격을 나타내고 있고 Rose oil과 같은 희귀한 essential (volatile) oil은 \$2,000~\$3,000/Kg의 가격이며, phorbol ester는 \$2,000,000/kg, Catharanthus alkaloid들은 \$5,000,000/g의 가격으로 거래되고 있다. 이처럼 고가에 거래되다 보니 이를 저렴한 생산비용만으로 대량생산하고자 하는 노력은 끊임없이 이루어져 왔다. 그 중 화학합성에 의한 대량생산이 가장 실현가능한 방법으로 평가되어 왔으며 실제로 화학합성을 이용해 유용물질을 생산한 예는 지금까지 이루어질 수 없을 정도로 매우 많다.

그러나 일반적으로 식물의 이차대사산물은 chiral center 등 화학적으로 매우 복잡한 단한 구조식을 가지고 있어서 화학적으로 합성할 경우 효율이 매우 저하되거나 채산성이 맞지 않는 경우가 상당히 많다. 몇 가지 물질들 (vanillin, ephedrine, caffeine)이 반합성내지는 전합성의 방법으로 생산되어지고는 있으나 화학구조가 복잡하고 고가의 식물 이차대사산물들은 여전히 직접 추출법에 의해 생산되어지고 있다. paclitaxel (taxol)의 경우도 전합성과 반합성의 기술이 이미 1990년도 말에 모두 완료되었음에도 불구하고 경제적인 문제로 인해 학문적 가치 이외에는 별반의 성과가 없는 것이 사실이다. Plant insecticide인 azadirachtin의 경우도 비근한 좋은 예가 될 수 있다. 따라서 최근 관련 이 분야 연구의 동향은 급속하게 발전된 대사공학 (Metabolic Engineering) 관련 기술을 이용하여 보다 '저렴하게 원하는 물질만을' 생산하려는 노력이 주류를 이루고

있으며 이러한 추세는 앞서 언급한 well-being현상과 맞물려 더욱더 탄력을 받게 될 것으로 예상된다.

대사공학(Metabolic Engineering)은 이미 post-genomics시대의 중요한 화두 중 하나가 되었으며 이에 대한 연구진척도는 매우 빠른 속도로 이루어지고 있다. 매년 AIChE 등 유수 국제학회의 대사공학분과에서 발표되는 연구논문들은 그 수가 급격히 늘어나고 있으며 연구기반의 확대 역시 매년 괄목할만한 파급속도를 나타내고 있다. 이들 중 특히 미생물을 이용한 대사공학 연구는 이미 생합성 경로 내에서의 flux분배에 대한 정보가 충분히 확보된 것으로 보고되었으며 이를 target compound로 집중시키기 위한 유전자조작(genetic manipulation)이나 외부 유전자를 genomic DNA위의 적절한 위치에 삽입함으로써 target protein을 보다 낮은 생산단계에 생산하는 공정개발에 까지 이르고 있다. 이에 반해 식물 이차대사산물의 대사공학 연구는 상대적으로 여전히 초기 단계에 머무르고 있는 것이 사실이다. 대부분의 식물 관련 연구가 식량자원증대를 위한 primary metabolism에 집중되어 있기도 하지만 생산속도가 미생물에 비해 상대적으로 느리므로 다양한 유전정보나 고유한 효소정보를 확보하는 데에 상당한 시간과 노력이 요구되기 때문이다.

식물이차대사공학연구의 목적은 약리적 활성이나 기타 유용한 활성을 지닌 식물이차대사산물의 생산성 증가가 그 첫 번째이고 식량이나 화훼식물로서의 가치 극대화가 두 번째이다. 마지막으로 외부 pathogen의 공격이나 침입에 저항할 수 있는 식물을 개발하는 데에 대사공학이 기여를 할 것으로 판단된다. 하지만 식물이차대사공학 연구는 생합성 경로 내의 몇몇 유전자에만 개별적으로 적용된 예가 있을 뿐 생합성 경로 내의 연속된 식물 유전자들에 대해서 동시에 이루어진 사례가 거의 없다. 2002년 이후 특히 metabolomics와 intermetabolite들의 분리기술이 발달하면서 생합성 경로 내의 flux에 대한 정보가 주목할 만한 가속도로 수집되고 plant virus에서 분리된 강력한 promoter나 이들을 이용한 plasmid vector가 새롭게 개발되고 있다. 이들을 이용하면 연속된 유전자들을 동시에 과발현(overexpression)시키거나 knock-out시키는 것이 가능하게 될 것으로 기대되며 식물이차대사산물 생산의 주요 유전자들, 특히 생합성 경로 내의 bottle-neck에 대한 가치 있는 정보들이 수집되어 보다 높은 생산성을 확보한 식물체나 식물세포의 개발이 가능할 것으로 기대된다.

## 사료작물에 대한 대사공학 연구 및 항생제 대체제로써의 식물추출물 연구

현재 전 세계적으로 사료작물에 대한 대사공학연구를 가장 활발하게 진행시키는 연구소 중 그 대표적인 것은 미국 Samuel Roberts Noble Foundation이다. 미국 오클라호마 주의 부호인 Lloyd Noble의 사재로 1945년에 창립된 이 연구소는 캘리포니아 주의 SALK Institute와 함께 식물 관련 연구의 양대 산맥을 이루고 있으며 특히 Forage Improvement Division을 별도로 두어 이 분야 대사체 연구에 상당한 심혈을 기울이고 있는 것으로 알려져 있다. 식물 genomics연구에서 애기장대 (*Arabidopsis thaliana*)를 표본식물로 이용하듯 사료작물 연구에서는 자주개자리로 알려져 있는 alfalfa(*Medicago sativa*) 및 tall fescue (*Festuca arundinacea*), Russian wildrye (*Psathyrostachys juncea*), tall wheatgrass (*Thinopyrum ponticum*)에 대해 집중적인 연구를 수행하고 있으며 특히 alfalfa에 대해서는 유전공학기법을 도입하는 연구를 진행하여 왔다. 포도와 땅콩에 많이 분포되어져 있는 것으로 알려져 있는 resveratrol glucoside(Rglu) 생산 유전자를 인위적으로 alfalfa식물에 도입하여 antioxidant인 resveratrol을 생산하는 연구가 그 예가 될 것이다. wild type alfalfa에서는 생산되지 않는 것으로 알려져 있는 stilbene계열의 천연물들이 이 연구를 통해 다양하게 생산되어진 것으로 보고된 바 있다.

이처럼 원하는 유용물질을 원하는 사료작물에서 생산토록 하는 기술은 아직 몇 가지의 해결해야하는 난점이 남아있기는 하지만 곧 해결될 것으로 전망된다. 그러나 필자의 판단으로는 이러한 유전공학적 기법을 이용한 유용물질의 사료작물 내 생산은 기술적 한계보다는 사회적 통념에 의한 제약이 더 클 것으로 본다. 아직 유럽시장에서는 유전자 조작 식물에 대한 거부감이 강하여 미국산 사료 및 곡물의 수입을 엄격하게 규제하고 있는 상황을 반추해 본다면 상황인식이 그리 어려운 일은 아닐 것이다. 기술의 진보는 현실에 그 근거를 두어야 하므로 유전공학을 이용한 첨단기술이 사회에 충분히 확산되기까지는 적지 않은 시간이 필요할지도 모른다.

따라서 필자는 식물 내 유용물질의 사료작물에서의 적용연구를 가축에 대한 항생제 대용에 우선적으로 한정하는 것을 제안하고 싶다. 대부분의 식물들은 주위 환경에 적응하고 외부 pathogen의 공격에 저항하기 위해 phytoalexin이라는 화합물을 스스로 생산한다. 이러한 phytoalexin들은 주로 항균, 항진균물질들로서 식물을 공격하는 다양한

균류에 대해 저항성을 가지고 있다. 현재까지의 축산업은 가축사료와 항생제를 별도로 취급하고 있으며 이는 그렇지 않아도 취약한 국내 축산기반에 상당한 부담이 되는 것이 사실이다. 또한, 일본에 수출하는 돈육이나 계육의 경우 이러한 항생제에 대한 규제사항이 매우 엄격하여 국내 축산업자들의 어려움이 가중되고 있다. 양계업의 경우 가축의 특성 상 한두마리가 폐사하는 경우 집단폐사로 이어지는 경우가 허다하여 양계업자들의 손실은 이미 심각한 수준을 넘고 있는 실정이다. 이를 해결하기 위해서는 적은 양의 항생제를 투여하면서 가축들이 더욱 건강하여야 하며 제반경비를 감소시킬 수 있는 묘안이 필요한 상황이다.

사료작물로 사용되는 식물들의 defense mechanism을 극대화하여 phytoalexin의 과생산을 유도하거나 이미 우수한 항균물질을 생산하는 것으로 알려진 식물을 새로이 작물로의 이용가능성을 검토한다면 항생제의 사용을 위해 이중의 경비를 부담하지 않아도 소기의 목적을 달성할 수 있을 것으로 판단된다. 식물 내 유용성분의 증가는 유전공학기술이 아닌 elicitation등의 방법으로도 충분히 유도해낼 수 있다. 필자의 연구팀도 당귀나 기타 약용작물에 대해 이러한 시도를 수년간 지속해 오고 있으며 실제로 많은 효과를 보이고 있다. 물론 이를 사료로 가축에 공급했을 때 유효 efficacy나 mucosal immunity등의 제반 문제의 객관적인 검토가 필요하겠지만 인삼이나 녹차를 사료와 함께 먹인 가축의 경우 일반 사료를 먹인 가축과는 상당한 차이를 나타내는 것으로 볼 때 임상적인 가능성은 이미 충분히 입증되고 있다고 볼 수 있다.

한국 농업이 위기에 처해 있음은 주지의 사실이다. 밀려들어오는 중국산 농산물과 2006년부터의 관세 인하로 인한 실질적인 농산물시장 전면 개방 등 한국의 농업은 자신의 위치를 定置하지 못한 채 표류하고 있는 실정이다. 표류하는 한국 농업을 원래의 위상에 정립시키기 위해서는 첨단기술과의 접목을 통한 신농법 개발만이 유일무이한 대안이 될 것이다. 신약개발 등의 생소한 분야에의 도전도 의미가 있지만 이미 기반이 잡혀있는 중심 산업을 첨단기술을 통해 한 단계 업그레이드시키는 것이야말로 국가대체의 중요한 초석이 될 것이기 때문이다. 식물 내 유용성분의 축산업에의 응용은 식물 이차대사산물 응용산업 전반의 새로운 전기를 이루게 될 것으로 기대되며 이를 통한 축산업의 부흥으로 위기에 처한 한국 농업이 재기의 돌파구를 마련할 수 있기를 염원치럽고 대해 본다. ㉟