

## 형질전환동물 (Transgenic Animals)

이창규 교수 [cklee@snu.ac.kr](mailto:cklee@snu.ac.kr)  
서울대학교 농업생명과학대학

### 당신의 능력을 보여 주세요

인간은 마치 슈퍼맨 또는 아인슈타인과 같이 자신의 능력을 뛰어 넘는 사람이 되고자 동경한다. 이러한 능력은 무단한 노력으로 성취될수 있는 것들이 있는 반면 선천적으로 불가능한 것들도 있다. 능력의 정의는 여러 가지 면에서 내릴 수 있지만 여기서는 생물학적으로 살펴보자. 생물학적으로 능력은 형질 (trait) 또는 표현형 (phenotype)으로 대변될 수 있다. 이러한 형질은 크게 두 가지 요인에 의하여 결정되는 데 여기에는 유전과 환경이 있다. 이 중 형질을 결정하는데 유전적인 요인이 큰 영향을 미친다. 마치 건물의 청사진처럼 형질을 나타내는 기본 설계도와도 같은 것이다. 잘 알려져 있다시피 핵산의 모임인 DNA 가 바로 이러한 유전적 형질을 결정하는 주요 물질이다. 그러나 인간 또는 동물의 생물학적 형질 즉 능력은 기본 골격인 유전적인 형질에 의해 결정되는 것 이상은 이룰 수 없는 것이 한계이다.

하지만 동물에서는 오래전부터 능력이 우수한 개체 즉 빨리 성장한다든지, 우유의 생산량이 많은 개체를 새끼를 생산하는 번식에 사용함으로써 부모의 우수한 형질이 자손으로 이어질 수 있도록 하는 방법을 사용해 왔다. 이러한 방법은 과거 동물의 능력을 향상시키는데 많은 기여를 해왔지만 시간과 경비가 많이 소요되므로 급속도로 발전해 가고 있는 현대 사회의 욕구를 충족시키기에는 역부족이다. 그러나 20 세기 후반부터 발달한 분자생물학과 재조합 DNA 기술에 의해 유전형질 즉 DNA 를 체외에서 조작할 수 있게 되었고 또한 시험관 아기, 수정란 동결 및 핵이식과 같은 동물의 번식과정에 대한 기본생리를 바탕으로 발전한 생식세포공학적인 방법에 의해 전통적인 교배의 방법이 아닌 어떤 동물의 우수한 형질을 다른 동물에게 직접 전달할 수 있는 방법이 가능해졌다. 이러한 방법에 의해 태어난 동물을 형질전환동물 (transgenic animals)이라고 한다.

### 형질전환동물의 정의

형질전환동물에 대한 정의는 여러 측면에서 내릴 수 있지만 가장 간단하게 내린다면 전통적인 교배가 아니라 재조합 DNA 기술과 생식세포공학적인 방법에 의하여 새로운 유전형질을 얻게 된 동물을 말한다. 즉 A 라는 동물의 유전자 (a)는 B 라는 동물에는 없는데 이를 재조합 DNA 기술과 생식세포공학적인 방법에 의해 교배의 과정을 거치지 않고 바로 B 동물에게 전달하여 a 유전자의 형질이 즉 능력이 B 에서 나타날 수 있게 되는 것을 말한다.

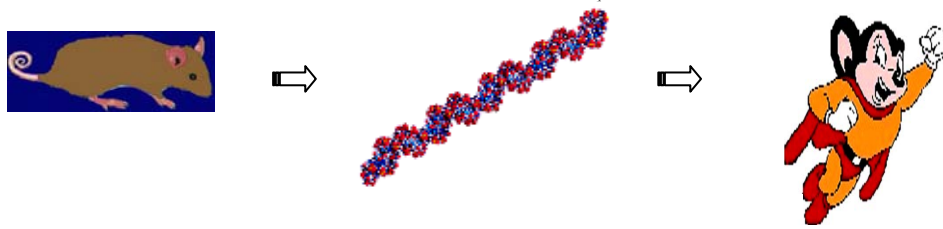


그림 1. 형질전환을 통한 슈퍼 생쥐의 생산

이러한 형질전환 (transgenesis)에는 크게 두가지 종류가 있는데 하나는 체세포 형질전환과 생식세포 형질전환이 있다. 체세포 형질전환은 새로이 얻은 유전형질이 그 동물에서는 나타나지만 다음세대로는 전달되지 않는 경우를 말한다. 이러한 경우의 대표적인 예로는 인간에서 유전자 치료를 들 수 있다. 어떠한 질병이 특정 유전자의 이상이나 결핍에 의해서 온다면 정상 유전자를 환자의 세포에 주입하여 정상적인 기능을 할 수 있도록 하여 치유하게 되는데 이 경우 새로이 들어간 유전자는 환자 당대에서만 기능할 뿐 후세에는 전달되지 않는다. 이와 반면 생식세포 형질전환은 새로운 유전자를 생식세포로 직접이나 아니면 형질전환된 세포가 생식세포로 전이되도록 하여 새로운 유전형질이 당대뿐 아니라 후세에 까지 전달되는 경우를 말한다. 일반적으로 진정한 의미의 형질전환동물의 생산은 생식세포 형질전환을 통하여 이루어 진다.

### 형질전환 동물 생산 기술의 주요 발전 역사

년도	사건	참조
1974	작상전 배반포에 바이러스 유전자 주입으로 형질전환 생쥐 생산	Jaenisch, 1974
1980	전핵 주입법을 통한 형질전환 생쥐의 생산	Gordon et al., 1980
1981	생쥐 전핵에 외래유전자 주입을 통한 다음세대로의 전달	Gordon and Ruddle, 1981 Brinster et al., 1981
	생쥐 배아줄기세포의 확립	Evans and Kaufman, 1981
1982	인간 성장 호르몬 발현으로 왕성한 성장을 보인 형질전환 생쥐	Palmiter et al, 1981
1984	배아줄기세포로부터 다음세대로의 전달 가능한 카이메라 생산	Bradley et al., 1984
1985	전핵주입법을 통한 형질전환 토끼, 양, 돼지의 생산	Hammer et al., 1985
1986	배아줄기세포에서의 다음세대로의 전달가능한 카이메라 생산	Gossler et al., 1986
	핵이식을 통한 양의 생산	Willadsen, 1986
1987	배아줄기세포의 동형 재조합의 성공	Thomas and Capecchi, 1987
	핵이식을 통한 소의 생산	Prather et al., 1987
1988	핵이식을 통한 토끼의 생산	Stice and Robl, 1988
1989	생쥐에서의 유전자 적중을 통한 낙아웃생쥐의 생산	Schwartzberg et al., 1988 Thompson et al., 1989

정자운반체를 통한 형질전환 생쥐와 돼지 생산	Lavitrano et al., 1989
	Gandolfi et al., 1989
전핵주입법을 통한 형질전환 소의 생산	Roschlau et al., 1989
핵이식을 통한 돼지 생산	Prather et al., 1989
1993 핵이식을 통한 생쥐의 생산	Cheong et al., 1993
1995 정자운반체를 통한 형질전환 소 생산	Schellander et al., 1995
1996 배양 된 배아세포를 핵이식하여 양 생산	Campbell et al., 1996
영장류의 배아줄기세포 확립	Thomson et al., 1996
1997 태아체세포 와 성체 체세포 핵치환을 통한 양의 생산	Wilmot et al., 1997
배양되어진 유전자 변형세포 핵이식을 통한 양의 생산	Schnieke et al., 1997
원시생식세포를 이용한하여 카이메라 형질전환 돼지 생산	Piedrahita et al., 1997
1998 형질전환된 태아섬유아세포의 핵이식을 통한 형질전환 소 생산	Cibelli et al., 1998
작상전 배반포에서의 인간 배아 줄기세포 확립	Thomson et al., 1998
체세포 핵이식을 통한 생쥐 생산	Wakayama et al., 1998
분화된 세포의 핵이식을 통한 소의 생산	Kato et al.1998

### 형질전환동물의 생산 방법

먼저 형질전환동물을 생산하는 방법을 소개하기전에 기본적인 개념을 알아보하고자 한다. 형질전환은 크게 두가지 요소로 이루어진다. 먼저 유전적 변형방법과 변형된 형질을 동물에게 전달하는 매체 즉 세포의 종류로 이루어 진다. 유전적 변형방법에는 두 가지가 있는데 새로이 주입하는 유전자가 무작위적으로 들어가는 경우와 특정부위에 들어가는 경우가 있다. 이러한 변형형질을 전달하는 세포의 종류에는 대표적으로 수정란을 들 수 있고 이외에도 정자, 배아줄기세포 및 체세포등을 들 수 있다. 앞으로 소개할 형질 전환동물의 생산 방법은 이러한 두가지 요소의 구성성분을 통해 이루어 진다.

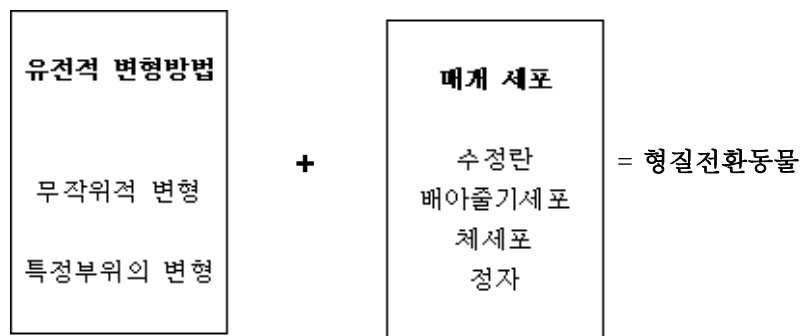


도표 1. 형질전환의 구성요소

#### 1. 전핵주입법

이 방법은 새로운 유전자를 수정란의 핵에 직접주입하는 방법이다. 주입된 유전자는 세포분열 과정에서 염색체에 무작위적으로 삽입되어 그 형질을 나타나게 된다. 이 방법에 의하여 1980 년에 가장 먼저 형질전환동물이 생쥐에서 생산되었고 이후에도 거의 모든 실험동물 및 가축에서 이 방법에 의하여 형질전환동물이 생산되었다. 형질전환동물 생산방법 중 가장 쉬우며 효율도 어느 정도 높으므로 현재 가장 산업적으로 많이 사용되기도 한다. 주입된 유전자의 발현에 의하여 새로운 형질을 얻을 수 있지만 무작위적으로 삽입되기 때문에 발현의 정도를 조절하기가 어려우므로 정확한 결과를 얻을 수 없는 것이 단점이다.

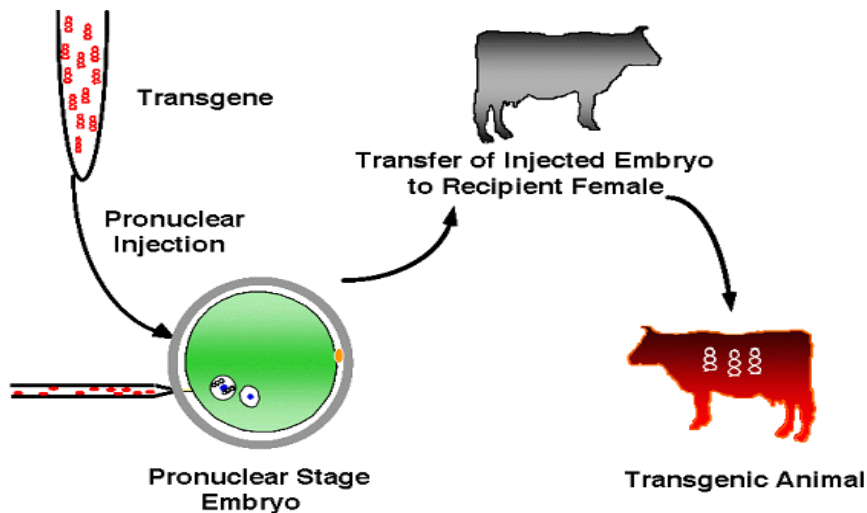


그림 2. 전핵주입법에 의한 형질전환동물 생산과정

## 2. 바이러스 벡터의 이용

이 방법은 전핵 주입방법과 유사하지만 새로운 유전자를 직접 주입하는 것이 아니라 바이러스를 통하여 주입하는 것이다. 여기서 이용되는 바이러스는 물론 인위적으로 병원성이 없도록 미리 조작된 것을 이용하게 된다. 이 방법은 강력한 바이러스의 감염방법을 통하여 유전자를 주입하게 되므로 매우 높은 유전자 주입 효율을 보이지만 전핵주입법과 마찬가지로 새로운 유전자가 무작위적으로 삽입되어 발현 조절이 어려운 단점을 갖고 있다. 참고로 이 방법은 형질전환동물의 생산보다는 인간에서 유전자 치료의 방법에 더 많이 사용되고 있다.

## 3. 배아줄기세포를 이용하는 방법

배아줄기세포는 배아에서 유래한 미분화 세포로 신체내의 어떠한 조직이나 세포로 분화할 수 있는 전능성을 갖고 있다. 이러한 성질을 이용하여 먼저 배아줄기세포에 새로운 유전자를 도입하는 유전적 변형과정을 거치고 이러한 형질전환된 배아줄기세포를 수정란에 이식하게 되면 태아가 발달하는 과정중에 배아줄기세포가 참여하여 여러 조직으로 분화하게 된다. 이 과정중에 배아줄기세포가 생식세포로 분화하게 되면 새로운 유전형질이 후세에 전달되어 형질전환동물이 생산되게 된다. 여기서 중요한 점은 배아줄기세포에서는 새로운 유전자를 특정부위에 주입할 수 있는 특징을 갖고 있다는 것이다. 이러한 방법은 유전자 적중 (gene

targeting)이라는 방법에 의해서 가능하게 되는데 일반적으로 많이 알려져 있는 녹아웃 동물 (knockout animal)은 이러한 과정을 통하여 만들어 지게 된다. 이러한 방법에 의하여 생산되는 형질전환동물은 특정 유전부위를 조절하게 되므로 산업적으로나 의학적으로도 그 이용범위가 매우 넓은 장점을 갖고 있는 반면 다른 방법들에 비하여 시간과 경비가 많이 소요되고 아직까지 생쥐를 제외한 다른 동물에서는 확립되지 않고 있다는 단점을 갖고 있다.

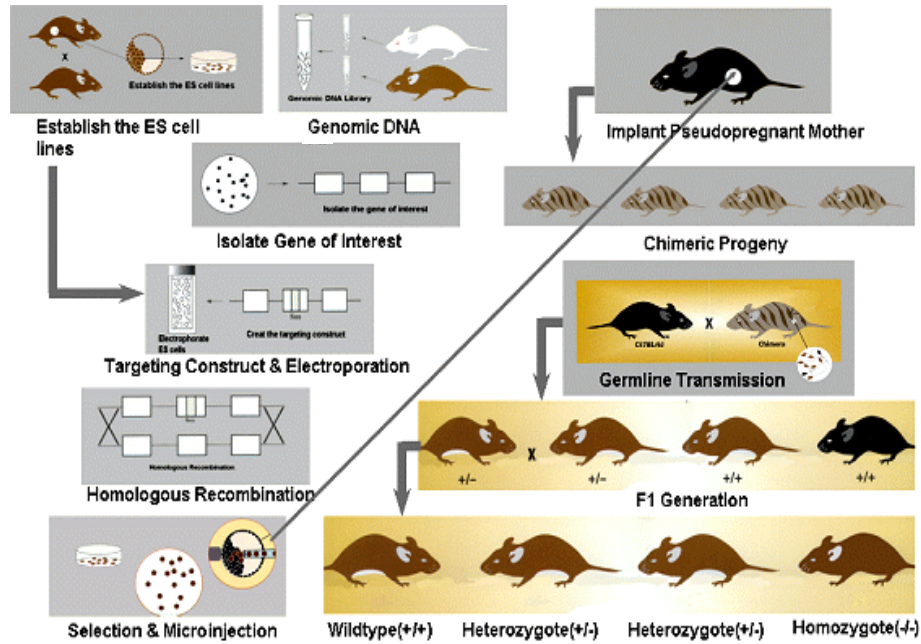


그림 3. 유전자 적중을 이용한 녹아웃생쥐 생산 과정

#### 4. 핵이식 방법

이 방법은 돌리를 통하여 많이 알려진 방법으로 복제 동물을 생산하는 방법이기도 하다. 핵이식 방법은 간단하게 소개하면 먼저 미수정란으로부터 유전물질을 제거하고 여기에 핵공여세포를 주입하여 이후 수정란의 발달하게 하여 개체로 발달하게 하는 방법이다. 핵공여세포로는 수정란 유래 미분화 세포로부터 체세포까지 거의 제한이 없고 동일 세포를 사용할 경우 복제동물을 생산하게 된다. 여기서 형질전환동물을 생산하기 위해서는 두가지 접근방법이 있는데 첫째로 핵공여세포로 사용되는 세포에 새로운 유전자를 주입하는 방법과 둘째로 이미 형질전환된 동물의 세포를 핵공여세포로 사용하는 방법이 있다. 핵이식 방법을 통한 형질전환동물의 생산은 일시에 많은 수의 형질전환동물은 보제기법을 통하여 생산할 수 있는 장점이 있는 반면, 아직 매우 낮은 복제동물 생산 효율과 사산 및 기형 출산 등 해결해야 할 과제를 안고 있다.

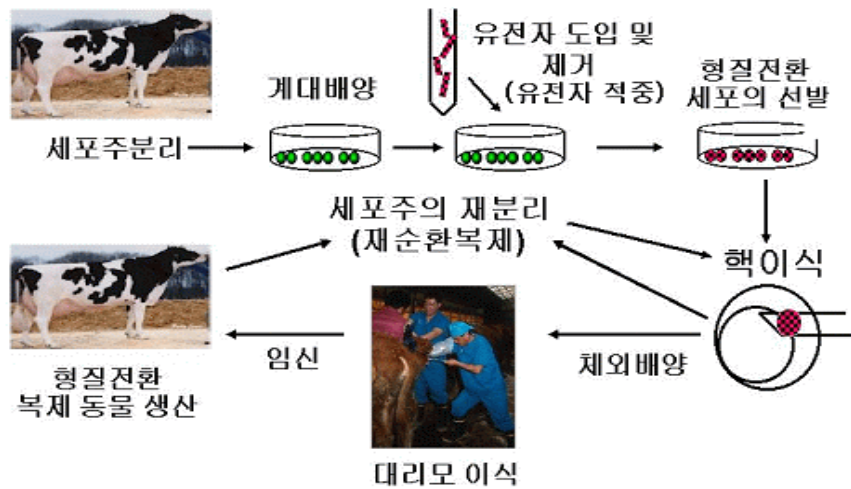


그림 4. 형질전환 소 복제과정

## 5. 정자를 이용하는 방법

생식세포공학기법중 가장 많이 알려져 있는 것이 바로 시험관 아기 다시 말해 체외수정이다. 체외수정은 정자와 난자의 수정과정을 체외에서 수행한 후 모체에 이식하여 임신이 성립되도록 하는 방법인데 이 과정을 통해서도 형질전환동물을 생산할 수 있다. 체외수정을 실시하기 전에 정자의 머리 부분에 주입하고자 하는 DNA 를 부착시켜서 이를 난자와 수정시키게 되면 DNA 가 수정란의 핵으로 유입되어 새로운 형질을 발현하게 되어 형질전환동물의 생산이 가능하게 된다. 이 방법은 기존의 형질전환동물 생산기법들 중 가장 간편하며 고가의 장비가 필요하지 않지만 아직까지 성공한 예가 많지 않고 또한 무작위적인 유전자 변형만 가능한 한계를 안고 있다.

## 형질전환동물의 산업적 이용

이러한 형질전환동물은 다양한 분야에 이용될 수 있다. 형질전환동물의 주요한 산업적 이용 범위로는 농축산업 뿐만 아니라 바이오 의학기술에도 기여할 수 있을 것이다. 향후 10 년 이내에 실용화 될 것으로 예측되는 대표적인 기술은 다음과 같다.

### 1. 우량 가축의 능력 개량

소나 돼지 등 가축의 주요 생산물인 고기와 우유의 생산량은 경제적으로나 산업적으로 매우 중요하다. 형질전환기법을 이용하여 이러한 가축의 생산물의 생산량을 증대시킬 수 있게 된다. 즉 성장을 촉진하거나 우유의 분비를 증가시키는 유전자를 주입함으로써 형질전환동물을 생산하고 이를 이용하여 새로운 품종의 가축을 생산할 수 있게 된다. 또한 양적인 증가 뿐 아니라 가축 생산물의 질적인 향상도 형질전환기법을 통하여 가능하다. 예를 들어 고기내에 있는 지방의 양과 종류를 선별적으로 조절하는 유전자를 이용하거나 우유에 DHA 와 같은 특성성분이 발현되도록 하는 유전자를 이용하면 된다. 나아가서 질병에 저항성이 있는 유전자를 이용함으로써 광우병이나 구제역과같은 질병에 걸리지 않거나 저항능력을 갖고 있는 동물을 형질전환기법에 의해 생산이 가능하므로 가축 생산물의 안정성에도 기여할 수 있다.

## 2. 치료약제 생산

약제로 이용하는 단백질 중에는 공급이 부족하거나 생산 원가가 비싼 것들이 있다. 이들 중 일부는 혈액으로부터 정제하거나, 세균 또는 효모에 의해 생산하는 방법이 있다. 그러나 이런 방법으로는 정제하기가 어렵거나 생산비용이 너무 비싸 실용성이 낮다. 이런 약품들 중에 화상이나 창상 치료에 필요한 인간 혈청알부민, 혈전 치료제인 푸로유로키나제 등이 있다.

혈청 알부민의 연간 수요는 600 톤 이상이 된다. 이것을 값싸면서도 대량으로 생산하는 방법으로 형질전환과 복제기법을 이용하여 젖소의 우유로부터 추출하는 방안이 있다. 그림 2 에서 볼 수 있는 것과 같이, 젖소 체세포에의 알부민 생산 유전자를 인간 알부민 유전자로 대체해 준다. 이렇게 유전자가 적중된 체세포를 이용하여 젖소를 복제하면 이 복제 소의 우유 중에는 치료용 인간 알부민이 대량 함유되어 있게 된다.

이 기술은 일부 국가에서 성공한 예도 있으며, 관련 기술의 보완 연구를 통해 10년 이내에 여러 종의 약품 생산의 산업화가 될 수 있을 것이다.

## 3. 바이오 의학으로의 이용

현대 산업의 급속한 발달에 의해 양적인 팽창을 거듭해온 지금 인류의 삶의 질을 향상시키려는 요구를 충족시키기 위해서 인간의 건강과 장수의 해법을 찾을 수 있는 바이오 의학산업이 매우 각광을 받고 있다. 이러한 바이오 의학 산업에서 형질전환기법이 중요한 위치를 차지하고 있다.

형질전환기법을 이용한 의학산업으로의 응용에는 유전자 치료와 위에서 언급한 치료 약제의 생산등 여러 가지가 있지만 대표적인 예는 이종장기의 생산을 들 수 있다.

인간의 수명이 늘어나면서, 혹은 유전적 결함에 의해서 심장이나 간장 등 주요 장기의 이상 증상을 가진 환자가 늘어나고 있다. 현대의 눈부신 이식 외과술에 의해 장기이식은 더 이상 독점적 기술이 아닌 의학의 한 분야로 자리 잡게 되었다. 문제는 이식용 장기의 공급원인데, 현재까지 유일한 수단인 뇌사 상태의 타인에게서 제공받을 수 있는 장기의 수는 한정적이므로 장기 공급원을 확대하거나 바꿔야 하는 등의 새로운 대안을 찾아야 한다.

이에 과학자들은 인간의 장기와 해부학적 구조나 생리특성이 유사한 침팬지나 돼지의 장기를 이용하는 방안을 강구하게 되었다. 그러나 침팬지는 성숙 체중이 인간에 비하여 턱없이 적으며, 돼지는 인간의 장기와 크기가 비슷하고, 임신기간이 짧아 생산이 비교적 용이한 장점이 있지만, 면역체계가 인간과 상이하여 돼지의 장기를 그대로 이용할 수 없는 문제가 있다. 즉, 돼지의 장기가 사람의 체내에 들어가면 돼지 장기에서 항원성 단백질을 발현하여 사람의 면역반응을 활성화시켜 면역거부반응을 야기하게 된다. 이러한 문제를 해결하고자 유전자적중 기술을 이용하여 돼지의 체세포에서 면역거부 관련 유전자( $\alpha$ -gal)를 제거하고, 유전자 적중된 이 세포를 복제하여 태어난 돼지로부터의 장기는 사람의 체내에서 초급성 면역거부 현상을 나타내지 않는다.

이런 돼지는 작년(2001년 12월) 미국의 미주리대학 연구팀과 영국의 PPL사(社)에서 각각 성공적으로 생산한 바 있다. 그러나 이 결과는 아직 미흡한 면이 있으며, 제 2·3차 면역거부

현상을 극복해야 하는 과제가 남아 있어 관련 학자들이 후속 연구에 몰두하고 있다. 국내에서도 이 분야의 적지 않은 전문가들을 확보하고 있어 단계별 연구가 진행 중이며, 형질전환 돼지의 생산은 가시적 수준에 도달되어 있다.

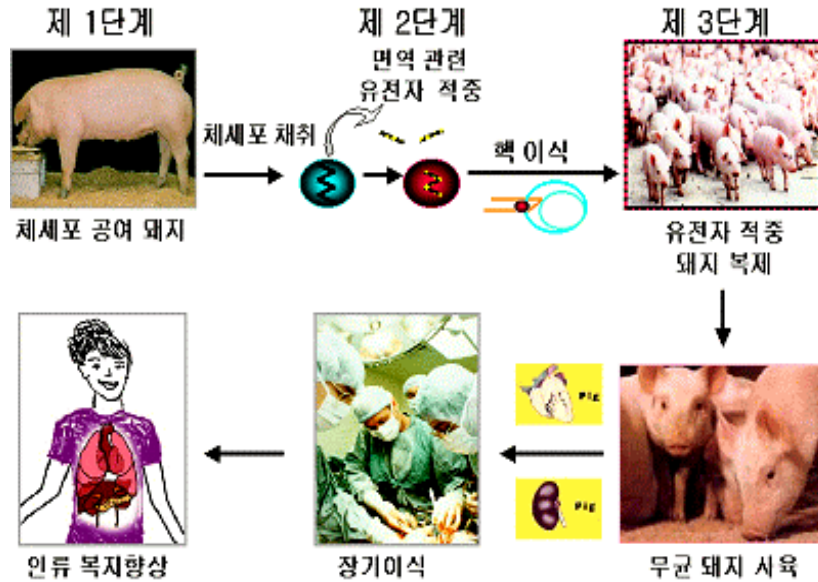


그림 5. 장기제공 동물생산 과정

## 해결해야 될 숙제

### 1. 기술적 문제점

이러한 형질전환동물 기술에는 몇 가지 당면한 문제점이 있다. 먼저, 현재까지 알려진 방법으로 생산되는 형질전환동물의 효율이 낮다는 점이다. 여러 방법중 전핵주입법이 그중 높은 효율을 보이지만 아직도 경제적이거나 산업적인 측면에서 실용화 되기에는 부족한 상황이다. 이러한 문제점은 관련연구의 활성화로 해결되리라고 본다. 또한 새로이 주입되는 유전자의 발현의 조절이 어렵다는 점이 있다. 주입되는 유전자가 무작위적으로 주입되는 경우에는 새로운 형질이 발현이 안될 수도 있고 매우 적을 수도 있기 때문에 발현 효율을 높이기 위해서는 적절한 조절인자를 사용하거나 유전자 적중을 통한 특정부위에 주입하는 방향으로 해결해야 할 것이다.

이 외에도 가축에서 전능성을 지닌 배아줄기세포의 부재와 핵이식 기법을 이용하여 형질전환동물을 생산하는 경우 낮은 복제 효율등 아직까지 해결해야 할 문제들이 많지만 최근 활발한 연구로 인해 머지 않아 이러한 문제점들은 하나씩 해결되 가리라고 본다.

### 2. 사회적 문제점

최근들어 먹거리에 대한 관심이 높아지면서 사용된 원료의 출처에 대해 알고자 하는 사람들이 증가하고 있다. 이 중 생산량을 증대시키기 위해 유전적으로 변형된 작물인 GMO 를



이용하여 만들어진 식품에 대해 안정성 여부에 대한 논란이 일고 있다. 형질전환동물의 이용방안 중 가장 중요한 부분인 고기와 우유와 같은 가축 생산물의 생산량 증대 및 질의 향상인데 이와 동시에 이러한 생산물의 안정성에 대한 철저한 검증이 이루어져야 한다고 본다. 이러한 움직임을 동물 복지와 연계시켜 최종 소비자인 인간에게 형질전환기법을 통하면서도 안전하면서 양질의 가축생산물을 생산할 수 있도록 노력해야 할 것이다.