

BSPE 00225-340-4

해양 천연물 연구를 위한 중·장기 계획수립

Mid-and Long-term Research Plan on
Marine Natural Products

1991. 4.

한국해양연구소

提出文

韓國海洋研究所長 貴下

본 報告書를 “海洋 天然物 研究을 위한 中·長期 計劃樹立”事業의 最終 報告書로 提出합니다.

1991 年 4 月 30 日

韓國海洋研究所

研究責任者: 申宗憲

研究員: 徐泳完

요 약 문

I. 제 목

해양 천연물 연구를 위한 중장기 계획 수립

II. 연구 개발의 목적 및 중요성

해양 천연물 화학은 여러 관련분야의 발전에 막대한 기여를 하여 왔다. 또한, 연구 결과 얻어진 많은 신물질은 물질특허를 획득하여 신의약품이나 기타 산업적으로 유용한 제제로 개발되고 있다. 이 분야의 중요성은 장래에 더욱 커질 것이 확실시된다.

해양 천연물 연구의 막대한 학문적, 산업적 중요성에도 불구하고 국내에서는 아직 본격적인 연구가 전무한 실정이다. 이 분야의 거대한 잠재성이나 신물질의 개발을 위한 국가간의 경쟁을 고려할 때 해양 천연물 연구는 대단히 시급한 과제이다. 우수한 결과를 획득하기 위해서는 외국에서의 연구 현황에 대한 분석 및 미래의 연구방향에 대한 조망에 기초한 연구계획의 수립이 필요하다.

III. 연구 개발의 내용 및 범위

- 가. 생물상에 따른 해양 천연물의 분포에 관한 자료의 분석
- 나. 외국에서의 해양 천연물 연구의 역사적 배경과 현황에 대한 분석
- 다. 미래의 연구 경향에 대한 조망
- 라. 중·장기 연구 계획 수립

IV. 연구 개발 결과

외국에서의 해양 천연물 연구에 대한 역사적 배경과 현황에 대한 분석 및 미래의 연구 경향에 대한 조망을 종합해 보면 해양 천연물 화학은 대단히 종합적인 학문이다. 그러므로 최상의 결과를 얻기 위해서는 천연물 연구진 단독으로 연구를 수행하는 것보다 많은 관련 분야 연구진과의 협조를 통하여 연구를 수행하여야 한다. 해양 동물 특히 군체 동물과 해양 미생물이 주요 연구 대상 생물이 되어야 하며 우리 나라와 남극 그리고 열대의 서부 태평양 지역이 주요 연구 대상 지역이다.

효과적인 연구를 위해서는 충분한 인력과 기기 그리고 설비가 필요하다. 연구진은 해양 천연물 화학, 유기 합성 화학, 해양 미생물학, 약학 및 NMR분광학의 전문가로 구성되어야 한다. 연구기기는 HPLC와 FT-NMR 및 기타의 분광기기 및 미생물기기가 필요하다.

충분한 재정적인 지원과 정책적인 배려하에서 면밀한 계획에 따라 연구를 수행하면 탁월한 결과가 창출될 것이다.

Summary

I. Title

Mid-and Long-term Research Plan on Marine Natural Products

II. Significance and Goal of the Study

Marine natural products chemistry has tremendously contributed to the progress of many related fields of sciences. In addition, many novel metabolites, obtained as a result of chemical investigation of marine organisms have been awarded by patents and being developed as drugs and other industrially useful agents. The importance of this field will certainly be further increased in the future.

Despite its immense importance on both academical and industrial aspects, research on marine natural products has never been pursued by domestic scientists. Considering the great potential of this field and international competition for the development of valuable substances, chemical investigations of marine organisms should be started immediately. To obtain the best results, research plan based on the analysis of current activities in leading countries, and expectation of research trends in the future will be essential.

III. Contents and Scopes of the Study

- A. Analysis of data on the distribution of novel natural products among marine organisms
- B. Analysis of past and current activities in leading countries
- C. Expectation of research trends in the future
- D. Propose mid- and long-term research plan

IV. Results of the Study

Analyzing the past and current activities in leading countries, and also expecting research trends in the future, marine natural products chemistry is one of the most interdisciplinary sciences. To obtain the best results, therefore, research should be performed not by natural products chemists only, but under close co-operations of experts of many related fields. Chemical investigations should be focussed on marine invertebrates especially on colonial organisms and marine microorganisms. Korean, Antarctic, and tropical western Pacific waters would be among the best research areas.

Efficient marine natural products laboratory should consist of sufficient man-power, instruments, and other research facilities. Personnel include experts of marine natural products chemistry, organic chemistry, marine microbiology, pharmacology, and NMR spectroscopy. Research instruments include HPLC, FT-NMR and other spectroscopic instruments, and microbiological instruments.

Carefully designed research with proper financial and political supports will certainly be rewarded by tremendous amounts of results.

목 차

제 1 장. 서 론.....	13
제 2 장. 천연물의 정의.....	16
1. 1차 대사물질과 2차 대사물질.....	16
2. 2차 대사와 그 효소 체계.....	18
3. 2차 대사의 목적 및 작용.....	22
제 3 장. 해양 천연물 연구의 중요성.....	27
1. 유기 화학.....	27
2. 생물 및 생태학.....	34
3. 의·약학.....	37
제 4 장. 해양 천연물의 구조 및 분포상의 특징.....	43
1. 육상 천연물과 해양 천연물.....	43
2. 해양 식물로부터 추출된 천연물.....	51
3. 해양 동물에서 추출된 천연물.....	72
제 5 장. 해양 천연물 연구의 현황 및 전망.....	111
1. 역사적 배경.....	112
2. 현황.....	115
3. 미래의 연구 방향.....	121
제 6 장. 증장기 연구 계획.....	131
1. 문제점.....	131
2. 연구 계획.....	133

3. 추진 전략과 연구 방법.....	136
4. 인원, 기기 및 시설.....	140
제 7 장. 결 론.....	144
참 고 문 헌	147

그림 목 차

Fig. 2-1	The metabolic grid from 6-methylsalic acid to patulin.....	19
Fig. 2-2	A comparison of the intermediates in the biosynthetic pathways to fatty acids and to polyketides from acetyl-CoA.....	20
Fig. 2-3	Shunt or overflow theory.....	25
Fig. 2-4	Origin of secondary metabolism - overflow mechanism.....	26
Fig. 3-1	The relation of marine natural products chemistry with other fields of science.....	28
Fig. 3-2	The structure of palytoxin.....	30
Fig. 3-3	Examples of recently synthesized marine natural products.....	31
Fig. 3-4	The structure of brevetoxins.....	32
Fig. 3-5	Examples of biosynthetically investigated marine natural products.....	33
Fig. 3-6	Examples of potential drugs isolated from marine organisms.....	41
Fig. 3-7	Marine natural products used as biomedical probes.....	42
Fig. 4-1	Examples of halogenated marine natural products.....	46
Fig. 4-2	Phyletic distribution of nitrogenous marine natural products.....	48
Fig. 4-3	Distribution of marine natural products by class.....	49
Fig. 4-4	Parent carbon skeletons from coelenterate diterpenoids.....	50
Fig. 4-5	Carotenoids isolated from marine algae.....	57
Fig. 4-6	Metabolites of marine blue-green algae.....	58
Fig. 4-7	Metabolites of dinoflagellates.....	59

Fig. 4-8	Marine natural products suspected of dinoflagellate origin.....	60
Fig. 4-9	Metabolites of green algae.....	61
Fig. 4-10	Examples of phlorotannins isolated from brown algae.....	62
Fig. 4-11	Linear and monocyclic terpenoids isolated from brown algae.....	63
Fig. 4-12	Cyclic terpenoids isolated from brown algae.....	64
Fig. 4-13	Carbon skeletal groups of diterpenoids isolated from brown algae.....	66
Fig. 4-14	Mixed biosynthetic products from brown algae.....	68
Fig. 4-15	Metabolites of red algae.....	69
Fig. 4-16	Algal metabolites isolated from sea hares.....	71
Fig. 4-17	Sponge metabolites suspected of true origin.....	80
Fig. 4-18	Terpenoids and structurally related mixed biosynthetic products from sponges.....	81
Fig. 4-19	Terpene isocyanides, isothiocyanates, and foramides from sponges.....	83
Fig. 4-20	Tyrosine derived metabolites of sponges of the order Verongida.....	84
Fig. 4-21	Acetylenic metabolites of sponges.....	85
Fig. 4-22	Cyclic peroxides and related metabolites of sponges.....	86
Fig. 4-23	Quinolizidine alkaloids from sponges.....	87
Fig. 4-24	Adenine or guanidine derivatives of terpenoids isolated from sponges.....	88
Fig. 4-25	Unusual metabolites of sponges.....	89
Fig. 4-26	Metabolites of coelentrates of the order Alcyonacea and Gorgonacea.....	92

Fig. 4-27	Metabolites of zoanthids.....	94
Fig. 4-28	Metabolites of stolonifers.....	95
Fig. 4-29	Metabolites of hydroids, hard corals, stony corals, sea anemones, and other anthozoans.....	96
Fig. 4-30	Metabolites of bryozoans.....	98
Fig. 4-31	Metabolites of molluscs.....	100
Fig. 4-32	Polypropionates of molluscs of the sub-class Pulmonata.....	101
Fig. 4-33	Unusual metabolites of molluscs.....	102
Fig. 4-34	Metabolites of tunicates.....	103
Fig. 4-35	Potential drugs isolated from tunicates.....	106
Fig. 4-36	Metabolites of echinoderms.....	107
Fig. 4-37	Miscellaneous marine animal metabolites.....	110
Fig. 6-1	Research procedure of natural products chemistry.....	139
Fig. 6-2	Personnel for natural products research.....	142
Fig. 6-3	Laboratory instruments for natural products research.....	143

제 I 장. 서 론

해양 천연물화학 (marine natural products chemistry)은 해양 생물로부터 추출된 2차 대사물질 (secondary metabolites)의 구조를 해석하여 그것을 기초로 생물체내의 생화학적 제현상을 이해하고 또한 분리된 2차 대사물질의 응용방안을 강구하는 것이 연구의 목적인 분야로서 유사학문인 육상 천연물화학과 동일하게 여러 관련분야 즉 유기합성 및 물리유기등 유기화학, 생태학과 분류학등 생물학적 제분야 및 약학, 약화학, 독물학등 무수한 분야와 밀접한 관계를 맺고 있는 대단히 중요한 분야의 학문이다.

해양 천연물에 대한 연구는 그 역사가 불과 20여년에 지나지 않으나, 육상 천연물화학, 유기화학, 분광학등 관련분야에서 오랜 기간 축적된 지식을 바탕으로 실로 폭발적으로 성장하고 있다. 짧은 역사에도 불구하고 이미 2500 이상의 신물질이 규명되었으며 이들중 상당수가 강력한 생리 활성도를 나타내어 의·약학, 농화학, 생태학등 여러 관련분야의 연구에 probe로 이용될 뿐만 아니라, 일부는 물질특허를 획득하여 산업화의 과정에 있다. 해양 천연물 연구의 대상 생물도 거의 모든 해양 동식물을 망라하고 있으며 연구 결과 규명된 2차 대사물질도 극도로 다양한 구조를 가지고 있다. 연구대상지역도 초기의 자국의 근해에서 근년에는 수천 킬로미터 떨어진 해외 영토 및 외국의 해역에까지 확장되고 있다. 연구논문 또한 70년대 중반 이후에는 매년 100편 이상 발표되고 있다.

이러한 양적인 팽창뿐만 아니라, 해양 천연물 연구는 질적인 면에서도 급속히 성장하여 그 연구의 수준이 초기의 타분야의 지식을 이용하여 자체의 발전을 도모하는 단계를 넘어, 근래에는 역으로, 유기화학, 생태학, 약학등 여러 관련분야에서 해양 천연물 연구결과 얻어진 지식을 수입하여 자기분야의 발전을 꾀하는 단계에 까지 도달하

였다.

학문적인 목적 이외에 해양 천연물 연구의 매우 중요한 촉진제는 이 분야의 연구 결과가 갖고 있는 높은 응용성으로서 특히 신 의약품의 개발 가능성이다. 오늘날 생산되고 있는 대부분의 의약품이 천연물이거나 그의 합성 유도체이며 의학에 대한 세인의 관심이 높아짐에 따라 천연 신물질의 추출은 그 중요성을 나날이 더해가고 있다. 한편 다년간의 연구 개발로 인하여 육상생물로 부터의 천연물의 개발은 거의 한계에 도달하여, 상대적으로 해양 천연물의 연구가치는 높아지고 있으며 근년에 대두한 물질특허의 개념과 더불어 이러한 경향은 가까운 장래에 더욱 심화될 것이 분명하다. 그리하여 미국, 일본, 이태리 등 선진국에서는 이미 많은 대학 및 산업체의 연구진에서 해양 천연물의 추출 및 그 이용에 대한 연구가 매우 활발하며 막대한 결과를 얻고 있고, 근년에는 스페인, 인도, 중국등 후발국가 에서도 상당한 수준에 도달한 연구 결과가 보고 되고 있다.

반면 우리 나라는 다양한 해양 환경에 기인한 많은 해양 생물이 그 근해에 서식함에도 불구하고 해양 천연물에 대한 본격적인 연구가 전무한 실정으로 이 분야의 연구는 산업적, 학문적 공히 매우 시급하다. 해양 천연물 화학과 같이 외국에서 급속히 성장하고 있는 분야를 기존의 연구진이 형성되어 있지 않는 우리 나라에서 최단시일내에 일정한 수준에 다다른 소정의 연구결과를 얻기 위해서는 무엇보다 기존의 외국의 연구 결과에 대한 정밀한 분석과 미래의 연구방향에 대한 정확한 전망 및 그에 기초한 연구 계획의 수립이 선행되어야 하며 그 점이 본 연구의 목적이다.

본 연구는 몇 개의 짧은 장으로 구성되어 있다. 먼저 천연물 이라고 통칭되는 2차 대사물질의 정의를 내리고 천연물 연구, 특히 해양 천연물 연구의 중요성을 화학적, 의·약학적 및 생물·생태학적 측면에서 그 응용성과 함께 서술하였다. 다음에는 육상 천연물과 해양 천연물의 특징을 비교하고 해양생물의 종류에 따른 천연물의 분포 및 구조상의 특징을 요약하였다. 또한 외국의 기존 연구 현황을 초기단계, 현재 및 미

래의 연구 방향으로 나누어 분석하였다. 그 다음 국내에서의 해양 천연물 연구 수행의 어려운 점을 논의하고 국내 실정에 적합한 증장기 계획을 수립한 뒤 세부적인 실험방법, 필요한 기기 및 인력에 대한 계획을 구체적으로 수립하고, 끝으로 간략한 결론을 내었다.

제 II 장. 천연물의 정의

천연물 화학은 생물로 부터 2차 대사물질(secondary metabolites)를 분리하여 그 구조를 결정한 뒤 이를 토대로 하여 생체내의 생화학적 제 현상에 대한 이해를 증진하며 또한 분리된 2차 대사물질의 응용에 대하여 연구하는 분야이다. 그러므로 연구대상인 2차 대사물질의 정의와 범의를 명확히 규정해야 하는 것이 필요하다. 그러나 실제로는 2차 대사물질의 정의와 범위 모두의 한계가 불분명하며 그 생성기작인 2차 대사(secondary metabolism)의 생체내 목적 및 작용에 대해서도 다양한 이론이 존재하는 실정이다. 따라서 본장에서는 먼저 2차 대사물질의 특징을 그에 대응하는 1차 물질과 비교하고 기존의 범주의 문제점을 살펴 본 뒤, 그 생성기작인 2차 대사 및 그에 관여하는 효소 체계의 특징을 살펴 보고 2차 대사와 2차 대사물질의 생체내 존재목적과 작용에 대한 이론들을 간략히 요약하기로 한다.

1. 1차 대사물질과 2차 대사물질

대사물질이란 생물체 내에서 대사작용의 결과로 생성된 유기물질을 말한다. 이러한 대사물질은 크게 두 종류 즉 1차 대사물질(primary metabolites) 과 2차 대사물질(secondary metabolites)로 분류되며 일반적인 의미에서 천연물은 2차 대사물질을 가르킨다. 그러나 이 둘 두 대사물질간의 경계는 명확하지 않다. 생리학자 및 생화학자들을 중심으로 오랜기간 통용되어 온 견해는 생명체 내의 에너지 대사에 관계하며 생물의 생존에 필수 불가결하고 또한 그 작용이 명확히 규명된 물질들을 중간(intermediary) 혹은 1차 대사물질로 규정하고 이 범주에 해당하지 않는 물질들을 2차 대사물질도 분류하였다. Borner와 Galston은 1차 대사와 2차 대사를 각각 대사의 간선

('highway')과 지선('byway')으로 총체적으로 표현하고 탄수화물, 단백질, 지방등의 합성과 분해와 같이 모든 생물의 에너지에 관계되는 과정을 대사의 간선으로 에너지의 경제적인 측면에서 생물체에 필수적이지 않는 화학물질이 생산되는 과정을 대사의 지선으로 정의하였다(Bonner and Galston, 1952).

또한 구조 및 분포상에 있어서 1차 대사물질이 비교적 간단한 구조를 가지며 동일 물질이 여러 혹은 모든 생물에 걸쳐 공통적으로 존재하고 생물 개체당의 농도가 매우 낮은 데 비하여 2차 대사물질은 구조적으로 훨씬 더 복잡하고 공통된 골격을 갖는 다양한 유도체가 함께 존재하며 특정생물에서만 추출되고(chemical finger-print) 또 생체내의 특수한 기관이나 조직에 고농도 (체중의 수%에서 수십%까지)로 존재한다고 정의하였다(Haslam, 1986).

그러나 shikimic acid나 lanosterol등 여러 물질들은 오랜기간 생물체에 불필요한 물질로 간주되어 오다가 후에 필수 불가결한 작용이 밝혀 졌으며, pheromones 나 phytoalexins등 그 작용이 명백히 밝혀진 2차 대사물질도 많은 수가 발견되었다. 또한 polyamines 등 생물계에 편재하는데도 불구하고 그 세포내 작용이 전혀 규명되지 않은 물질도 다수 추출되었다. Acacia와 mimosa의 Leaf Movement Factor인 turgorin, Allomyces의 hormone인 sirenin등은 특정생물에만 분포하는 데도 불구하고 훌륭한 생체내의 기능을 갖고 있다(Platter & Rapoport, 1971; Schildknecht, 1983). 1차 대사물질 중에서도 shikimic acid, glutamic acid, citric acid등 특정 생물에서 적정 농도의 수십 내지 수백배의 고농도로 추출되었으나 단순히 해당 생물에서의 1차 대사가 불완전한 결과로 해석될 수 없는 경우도 다수 발견되었다. 이리하여 1차와 2차 대사물질을 구분하는 범주가 많은 경우 무의미 해졌다.

특히 식물학과 화학 생태학(chemical ecology)을 중심으로 크게 대두한 반론은 에너지적인 측면에서 볼 때 2차 대사물질의 생산은 큰 희생이며 그럼에도 불구하고 생물이 2차 대사를 하는 것은 그 결과 생산되는 2차 대사물질이 생물의 생존에 필수적인

작용을 하기 때문이다. 만약 특정 생물이 맹목적으로(random mutation의 결과로) 유익한 작용을 전혀 하지 않는 2차 대사물질을 다량 생산하는 경우-오늘날 지구상의 많은 생물처럼-경쟁 생물에 비하여 에너지적인 측면에서 막대한 손실을 감수하는 그 생물은 지구상에 존재할 수가 없다. 그러므로 생체내의 작용의 유무는 대사물질을 1차와 2차로 구분하는 기준이 전혀될 수 없다는 것이 반론의 요지이다(Feeny, 1970; Harborne, 1977). 또한 대사물질을 1차와 2차로 구분하는 것 자체가 임의적이고 피상적이며 전혀 무의미하다는 견해도 대두하였다. 그럼에도 불구하고 천연물 화학과 거의 모든 관련 분야에서 1차와 2차 대사물질로 분류하는 것이 현재의 실정이다.

최근 소수의 천연물 화학자 간에는 생물 개체의 단기간 생존(short term survival)에 필수적인 물질을 1차 대사물질로 그에 해당되지는 않으나 생태학적 환경하에서 개체 혹은 종족의 장기간 생존을 돕는 작용을 하는 물질을 2차 대사물질로 분류하자는 견해가 등장하고 있다(Fenical, personal comm.). 최소한 기능적인 측면에서는 이 견해가 매우 타당할 것이다. 기존 2차 대사물질중 그 작용이 현재까지 규명되지 않은 물질들도 깊이있는 연구에 의하여 그 생리 및 생태학적 작용이 규명될 것이다.

2. 2차 대사와 그 효소 체계

2차 대사물질에 대한 연구결과의 축적은 필연적으로 그 생산 기작인 2차 대사에 대한 관심을 유발하며 또한 1,2차 대사 물질간의 구조 및 분포상의 차이점을 각각의 대사 및 그에 관여하는 효소체계의 특성으로 부터 규명하려는 것은 지극히 당연하다. 그럼에도 불구하고 생체내의 농도가 매우 낮은 2차 대사 효소를 처리할 생화학적 기술상의 제약으로 인하여 이 분야에 대한 연구는 매우 미미하였다(Cane, 1984).

그러나 근년에 발표된 몇 가지 연구결과에 의하여 2차 대사와 그에 관여하는 효소체계의 특성이 알려 지기 시작하였다(Haslam, 1986). 첫 째, 2차 대사에 관여하는 효

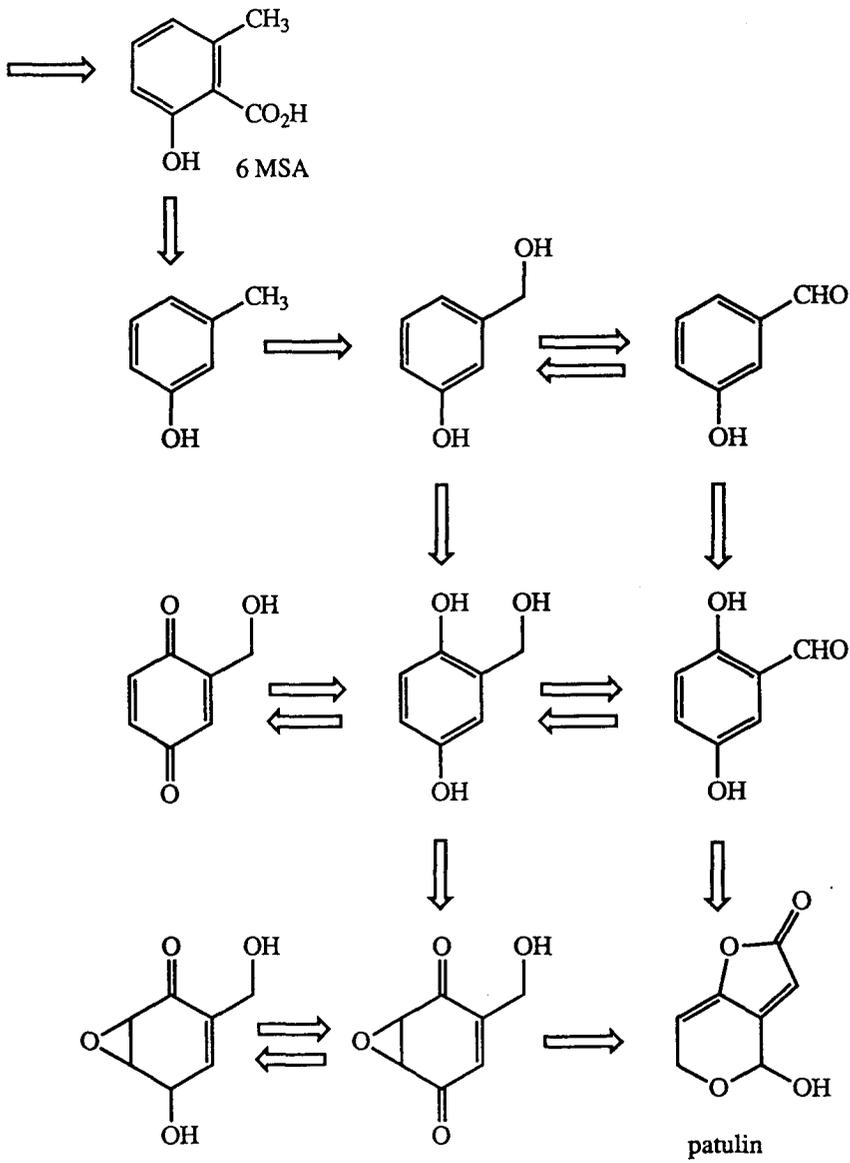


Fig. 2 - 1. The metabolic grid from 6-methylsalicylic acid to patulin.

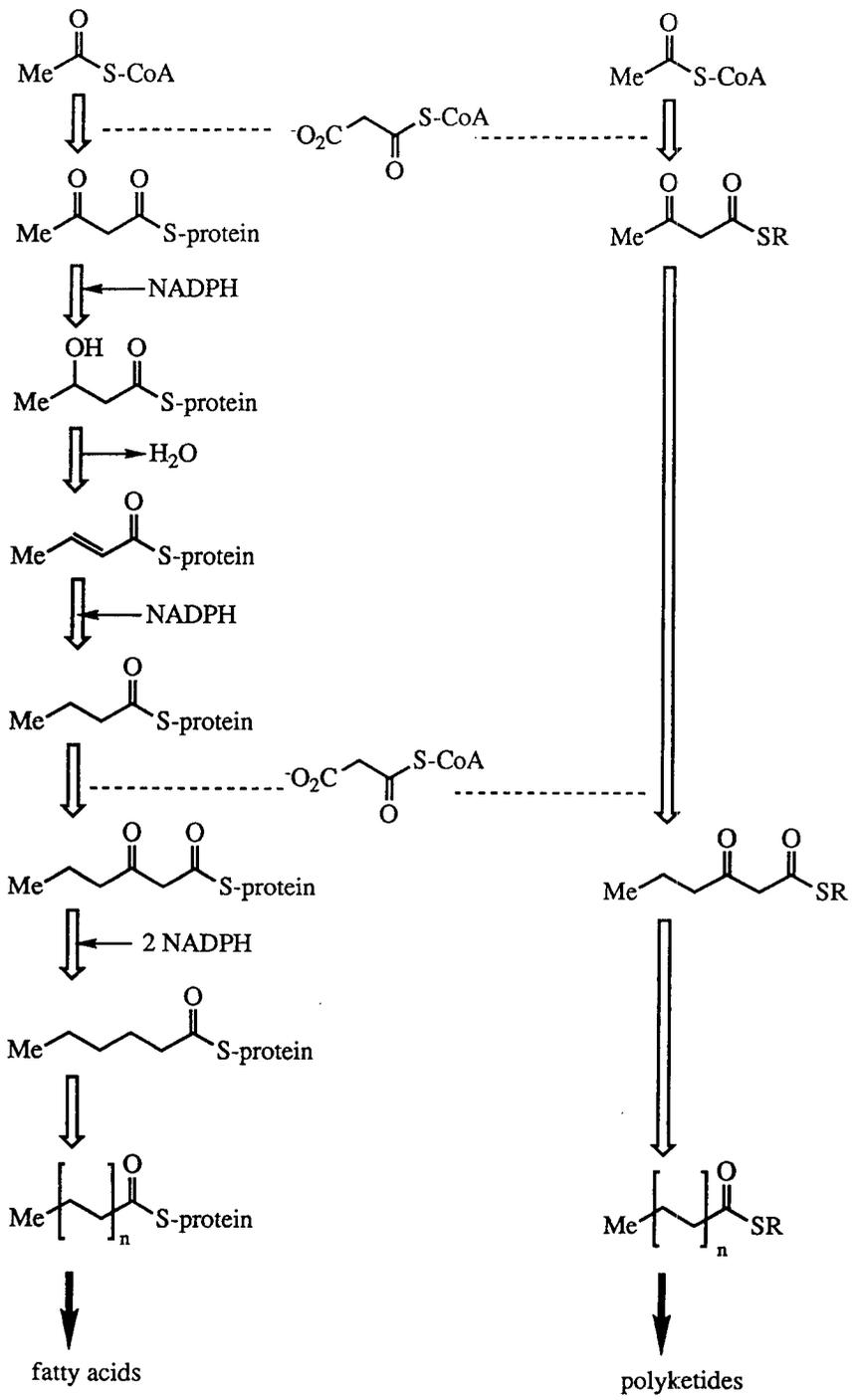


Fig. 2 - 2. A comparison of the intermediates in the biosynthetic pathways to fatty acids and to polyketides from acetyl-CoA.

소는 대체로 1차 대사 효소에 비하여 반응 속도론적 효능이 현저히 낮다(turnover rate가 수백 내지 수천분의 1). 그 결과 1차 대사의 반응속도가 대상물질 (substrate) 의 농도에 의하여 결정되는데 비하여 2차 대사의 반응속도는 많은 경우 효소의 농도에 의하여 결정된다.

둘째로, 2차 대사 효소는 작용 대상물질의 구조적인 차에 있어서 1차 대사 효소에 비해 매우 둔감하다. 그러므로 같은 작용기를 갖는 유사 물질에 대해서도, 효능은 낮으나, 동일한 반응을 촉매한다. 이것이 많은 2차 대사물질들이 구조적으로 유사한 다양한 유도체의 집합으로 생물체내에 존재하는 주된 이유이다.

셋째로는, 1차 대사체계가 출발물질(starting material)부터 최종 대사물질에 이르기까지 일직선으로 존재(linear pathway)하는 데 비하여 2차 대사체계는 많은 경우 여러 통로가 가능한 대사 격자(metabolic grid)를 형성한다(Fig. 2-1).

넷째로는, 많은 2차 대사체계는 그에 대응하는 1차대사의 효소체계와 유사한 연쇄 반응의 형태로 진행되나 몇 가지의 중요한 단위 반응의 가감이 있다. 예를 들어 1차 대사물질인 지방산과 2차 대사물질인 polyketide의 생성을 비교해 보면 polyketide의 생성체계는 지방산과 동일하게 malonyl-CoA의 연쇄 축합반응이나 지방산의 생성의 주요 단위반응인 환원, 탈수 및 수소 첨가반응이 빠져 있다(Fig. 2-2).

마지막으로, 1차 대사가 생물체의 전 생활사에 걸쳐 항상 작용하는 데 비하여 2차 대사 및 그 효소 작용은 특정한 성장단계나, 형태의 변화, 영양분의 농도 및 외부적인 자극에 의하여 유발되며 많은 경우에 환경의 변화에 의하여 조절된다. 예를 들면 미생물을 배양하는 경우 급속한 성장기(trophophase)에는 2차 대사물질을 생산하지 않고 성장이 정체되었을 때(idiophase) 2차 대사물질을 생산하며, glucose나 무기 질소등 미생물이 쉽게 이용할 수 있는 영양분이 존재할 때는 2차 대사물질을 생산하지 않는 사실(catabolic inhibition)등이 잘 알려져 있다(Aharonowitz, 1980). 또한 식물의 화학적 방어에 매우 중요한 phytoalexin등은 온도, 자외선, 미생물의 감염등 외부적인 자

극이 있는 경우에만 생산된다는 사실이 보고되고 있다. 이와 같은 2차 대사 및 효소체계의 특징은 생화학적 실험기술의 진보와 더불어 더욱 명확히 규명될 것이며 다음에 소개될 2차 대사 및 대사물질의 생체내 존재목적 및 작용을 규명하는 데도 크게 기여할 것이다.

3. 2차 대사의 목적 및 작용

2차 대사의 특징에 관한 연구와 병행되어 온 것은 2차 대사 및 그 결과 생산되는 2차 대사물질의 생체내에 있어서의 근본적인 존재목적 및 작용에 관한 연구이다. 그러나, 이 분야의 막대한 중요성에도 불구하고 가설은 많으나 그를 뒷받침할 직접적인 증거는 매우 희소하다. 기존의 가설은 크게 네 부류로 나누어 진다.

- 1) 생물체의 일생의 어떤 단계에서 2차 대사물질은 그 고유한 작용을 한다.
- 2) 2차 대사물질이란 대사의 폐기물내지는 대사 과정에서 생성되는 유해한 물질을 제독화(detoxification)한 물질에 불과하다.
- 3) 2차 대사물질은 생물의 생존에 대한 적합성의 척도이며 생물간의 상호작용에 이용되는 2차 대사물질을 생산할 능력은 생물의 생존전략의 한 부분으로 진화되어 왔다.
- 4) 2차 대사는 생물체가 환경의 변화에 적응하는 일종의 수단을 제공해 주며 생물체에 중요한 것은 2차 대사이고 그 결과 생산되는 2차 대사물질은 그 작용이 무엇이든 간에 부차적인 것이다.

이들 중 가장 많은 주목을 끈 것은 네 번째 이론(Bu'Lock and Powell, 1964; Woodruff, 1966; Muller, 1969; Atkinson, 1977; Bu'Lock, 1980; Haslam, 1986)으로

이 이론에 따르면 2차 대사는 생물체의 불균형적인 성장의 결과로 누적된 중간물질을 해소하기 위한 과정(overflow process)이고 그 결과 누적되는 2차 대사물질은 회피물질(shunt metabolite)에 불과하다. 즉 생체의 외부적인 환경의 변화나 그 밖의 내부적인 요인으로 인하여 생물의 균형잡힌 성장, 복제등이 불가능해지면 1차 대사물질의 중간물질들이 갑자기 누적되고 이는 생물체에 유해하기 때문에 이 상태를 해소하기 위해 2차 대사가 유발되고 2차 대사의 과정에서 다양한 대사물질이 생성된다(Fig. 2-3). 그리고 대사중간물질의 해소가 2차 대사의 주목적이므로 이에 관여하는 효소는 그 효능이나 반응물질에 대한 감도에 대한 필요성이 1차 대사 효소에 대하여 상대적으로 낮아 2차 대사의 효소체계의 여러 특징(2. 2차대사와 그 효소체계를 참조)을 나타낸다. 또한 많은 2차 대사물질의 생태학적 제 효과는 환경에 적응하기 위한 진화의 결과 얻어진 부차적인 것이지 이것이 2차 대사와 2차 대사물질의 근본적인 존재목적이나 작용은 아니다.

이 가설을 지지하는 중요한 증거로는 대부분의 2차 대사의 출발물질인 phosphoenol-pyruvate, pyruvate, acetyl CoA등이 1차 대사의 중요회로인 glucose 분해회로와 TCA cycle의 접합점에 해당된다는 점이다(Fig. 2-4). 또한 Neijssel과 Tempest는 영양분이 적은 환경하에서 미생물이 2차 대사의 출발물질인 acetate와 pyruvate를 다량 생산한다는 것을 입증하였다(Neijssel & Tempest, 1979). 또한 많은 2차 대사물질이 질소가 적은 환경하에서는 생물이 아미노산으로부터 원소상태의 질소를 추출해서 이용하고 남긴 중간체들의 결합물임을 시사하는 실험결과들이 있다(Durand & Zenk, 1974; Anastasis et al, 1983; 1985). 그러나 이러한 증거들은 아직도 단편적이며 Shunt 혹은 overflow 대사를 입증하기에는 매우 미약하다는 것이 학계의 중론이다.

뿐만 아니라 식물학자 및 생태학자들을 중심으로하여 제기되는 많은 2차 대사물질의 대단히 복잡한 구조 및 그를 생산하는데 소요되는 에너지측면의 막대한 소모(1. 1차 대사물질과 2차 대사물질 참조)를 단순히 shunt 혹은 overflow 기작으로 설명이 불

가능하다는 반론은 상당한 설득력을 갖고 있다. 또한 그들은 2차 대사 및 2차 대사물질의 생태학적 기능은 진화의 결과 획득된 것이 아니라 진화의 초기부터 원초적으로 존재하고 있었다고 주장한다.

결론적으로 생체내 있어서 2차 대사의 진정한 목적과 작용에 대해서는 불분명한 것이 현재의 실정이며, 이 문제에 대한 명확한 해답을 얻기 위해서는 상당한 시간과 막대한 노력이 필요할 것이다. 그러나, 2차 대사의 고유한 목적이 무엇이었던간에, 그리고 그 작용이 진화의 초기단계부터 내재하였든 혹은 환경에 대한 적응의 결과로 획득한 것이든 간에, 2차 대사물질의 독특한 구조와 그들의 생태학적 중요성이 유발하는 천연물 화학의 학문적인 가치는 불변의 것이다(Ireland et al, 1988; Paul, 1988; Faulkner, 1988)). 더우기 많은 2차 대사물질의 막대한 생의학 및 농화학적 이용가능성은 천연물 연구의 중요성을 더욱 높여 주고 있다(Fautin, 1988).

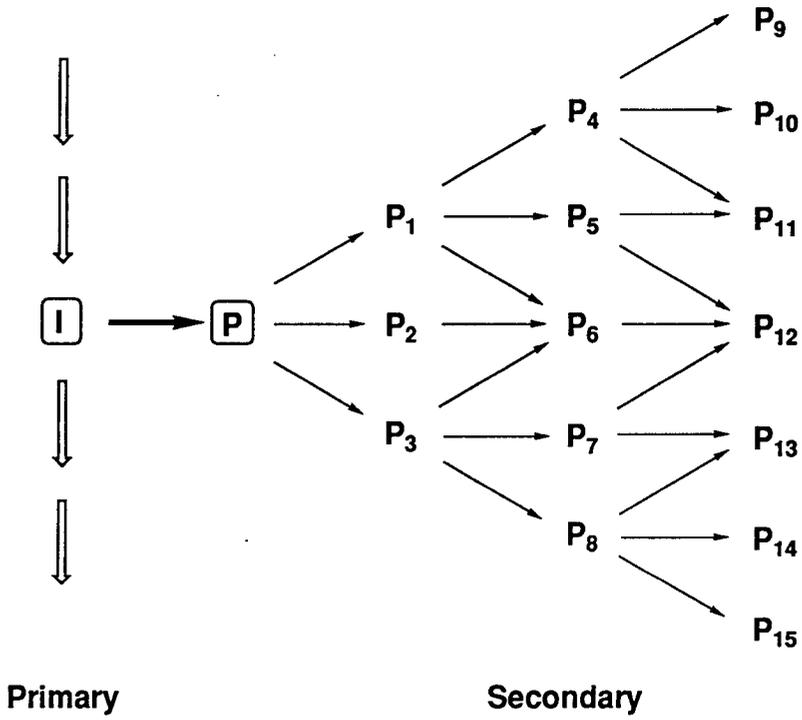


Fig. 2 - 3. Shunt or overflow theory (Bu'Lock and Powell, 1964).

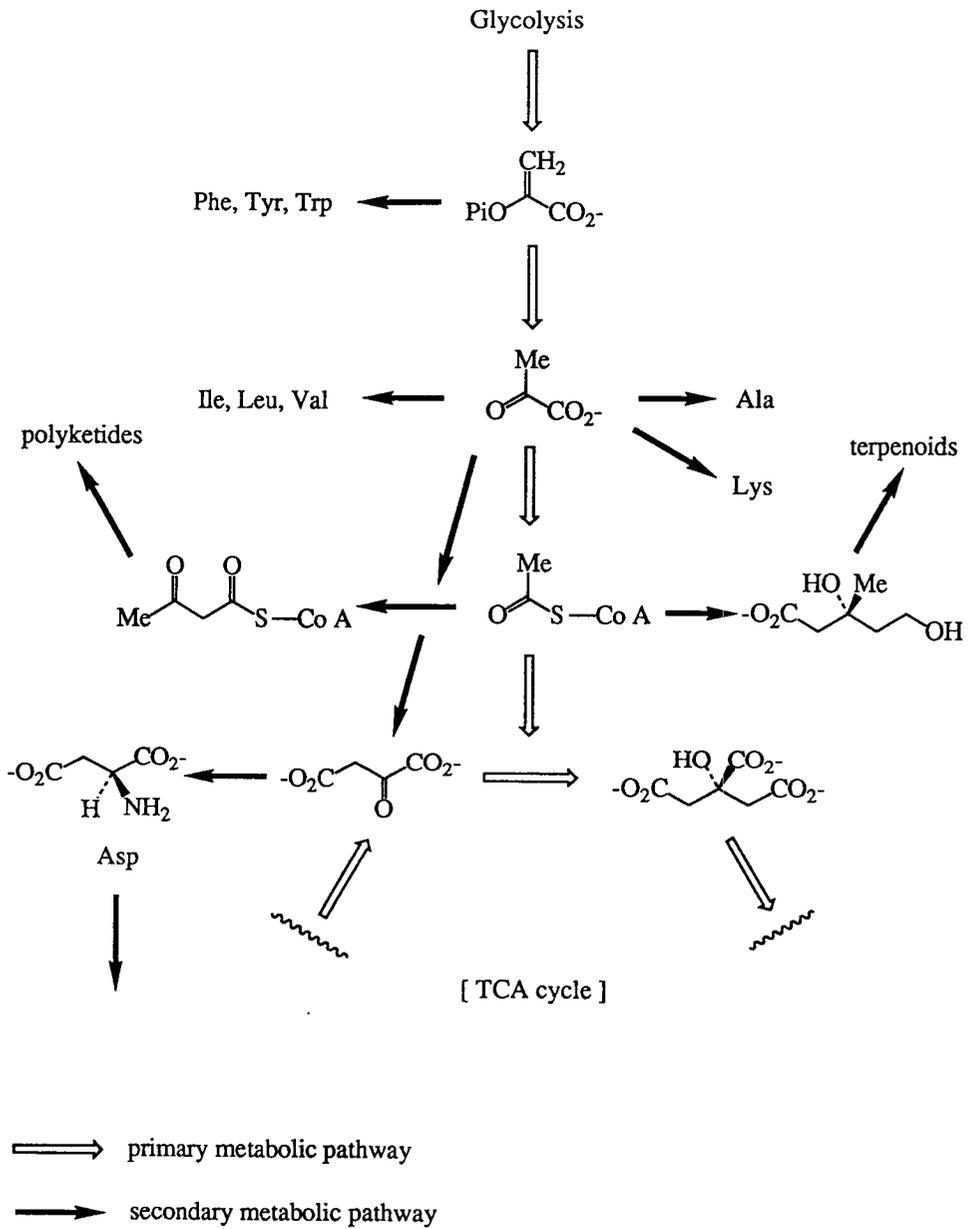


Fig. 2 - 4. Origin of secondary metabolism - overflow mechanism.

제 III 장. 해양 천연물 연구의 중요성

천연 유기 화합물에 대한 연구 특히 해양 천연물 연구의 학문적, 산업적 중요성은 실로 막대하며 이는 유사 분야인 육상 천연물 연구의 발전상에서 여실히 증명되고 있다. 천연물 연구가 자연과학에서 차지하는 중요한 위치는 그 고유한 목적인 생물의 2차 대사물질의 구조를 결정하고 이를 기초로 생물체내의 생화학적 제 현상에 대한 이해의 증진뿐만 아니라 천연물 화학이 여러 분야와 맺고 있는 밀접한 연관관계와 구조가 결정된 천연물의 막대한 응용성에 기인한다.

육상의 예로부터 잘 알려져 있는 바와 같이 천연물을 매개로 하여 해양 천연물 연구가 관련을 맺고 있는 분야는 크게 3분야 즉 유기화학, 생물 및 생태학 그리고 의학(biomedical sciences)으로 구분된다(Fig. 3-1). 따라서 본 장에서는 해양 천연물 연구의 중요성을 각각의 관련분야와의 연관과 응용을 주로 하여 살펴 보고 근래에 구조가 결정된 해양 천연물의 경우를 사례로서 이용하여 설명하고자 한다.

1. 유기 화학

해양 천연물 연구는 유기화학의 여러 분야중 유기 합성(organic synthesis) 및 생합성(biosynthesis)과 밀접한 관계를 맺고 있다. 다수의 천연물이 갖고 있는 복잡하고 특이한 구조와 그들이 보유하고 있는 강력한 생리활성도는 유기합성 특히 total synthesis를 위해 더 없이 매력적인 목표를 제공해 준다. 현재까지 규명된 해양 천연물의 구조는 지극히 다양하고 복잡하며 유기화학의 중요한 법칙이었던 Bredt's rule에 위배되는 물질까지 추출되고 되고 있는 실정이다(Fenical, 1988). 이러한 천연물의 합성은 오랜 기간 진화를 거친 생물이 합성한 물질을 인간의 힘으로 재현하는 의의뿐만

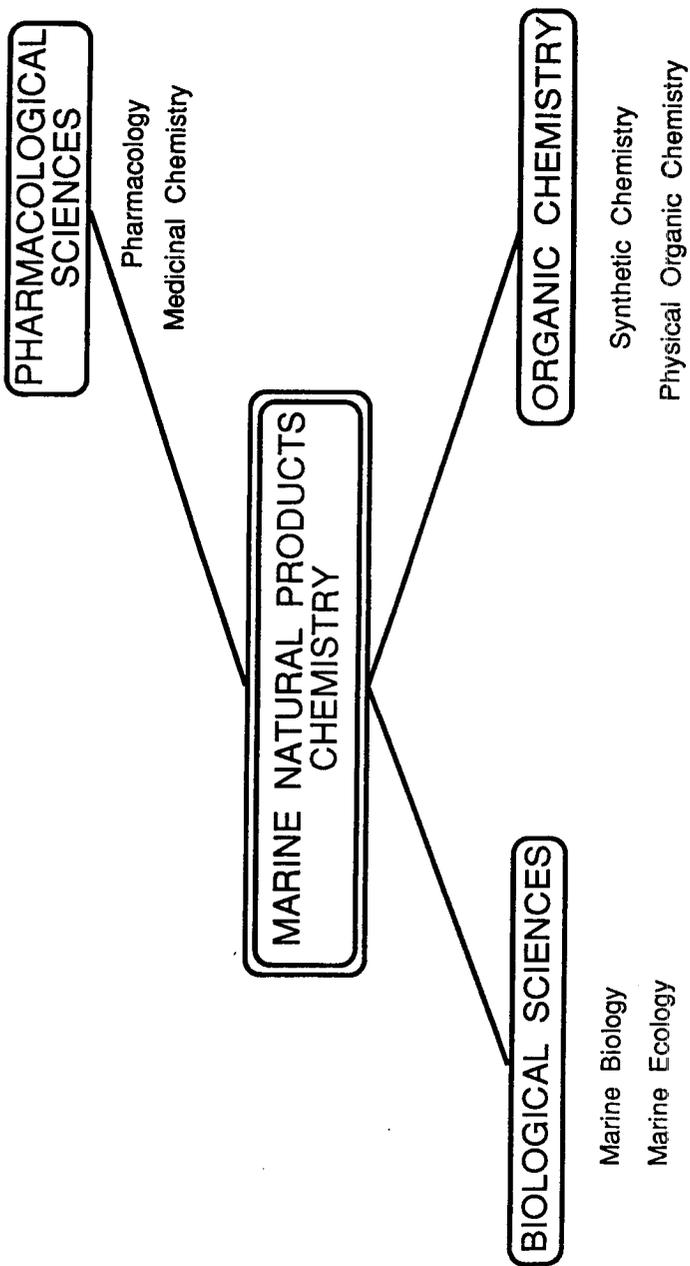


Fig. 3 - 1. The relation of marine natural products chemistry with other fields of sciences.

아니라 이 과정에서 개발되는 유기 합성의 많은 새로운 방법(methodology)은 유기화학
과 공업화학의 발전에 크게 기여한다. 이것이 무수한 유기 합성연구진들이 해양 천연
물의 합성에 많은 노력을 기울이는 이유이다.

역으로 유기화학은 두 가지 경로를 통하여 해양 천연물의 연구에 많은 기여를 한
다. 첫째, 분광기기만을 이용하여 그 구조를 결정하는데는 큰 어려움이 따른다. 그러
므로 이를 해소하기 위해 천연물의 유기 반응 유도체를 합성하여 이들의 구조로 부터
본래의 천연물의 구조를 유추하는 경우가 많고 이를 위해서는 다양한 화학적 반응
(methodology)이 요구된다.

둘째, 천연물의 구조를 확인하는 최상의 방법은 해당물질의 합성을 통한 구조의
재현에 있다. 이것을 수행하는 유일한 방법이 유기화학의 정수라고 불리는 total
synthesis이다. 근래에 합성에 성공한 대표적인 해양천연물의 예를 들면 Kishi 그룹의
palytoxin(Kishi et al, 1989)으로 비 peptide계 천연물중 가장 구조가 크고 복잡하며
또한 독성이 가장 강한 이 물질의 합성은 그 구조의 결정(Moore et al, 1982; Uemura
et al, 1981)과 더불어 유기 및 해양 천연물 화학의 위대한 승리로 평가되고 있다
(Faukner, 1986)(Fig. 3-2). 또한 강력한 ichthyotoxin인 latrunculins(Smith & White
group), 이미 항암제로 개발 도중에 있는 didemnins (Jollie group), antileukemia제
인 bryostatin(Masamune group)등도 근래에 합성된 중요한 해양 천연물이다(Zibuck et
al, 1986; White & Kawasaki, 1990; Li et al, 1990; Kageyama et al, 1990)(Fig.
3-3). 그리고 강력한 PSP 독인 brevetoxins의 합성도 Nicolaou 그룹의 오랜 노력에 의
하여 거의 완성단계에 있다(Nicolaou et al, 1990)(Fig. 3-4).

해양 천연물 연구는 유기합성이외에도 생합성(biosynthesis)의 연구에 절대적 목
표를 제공한다. Carbon-13과 -14, nitrogen-15, deuterium 및 tritium등 방사성과 안
정성 동위 원소로 치환된 출발물질을 사용하여 천연물의 생체내 합성을 연구하는 이
분야는 오래전부터 유기화학의 한 분야로 확고한 지위를 갖고 있다. 근년에 이르기까

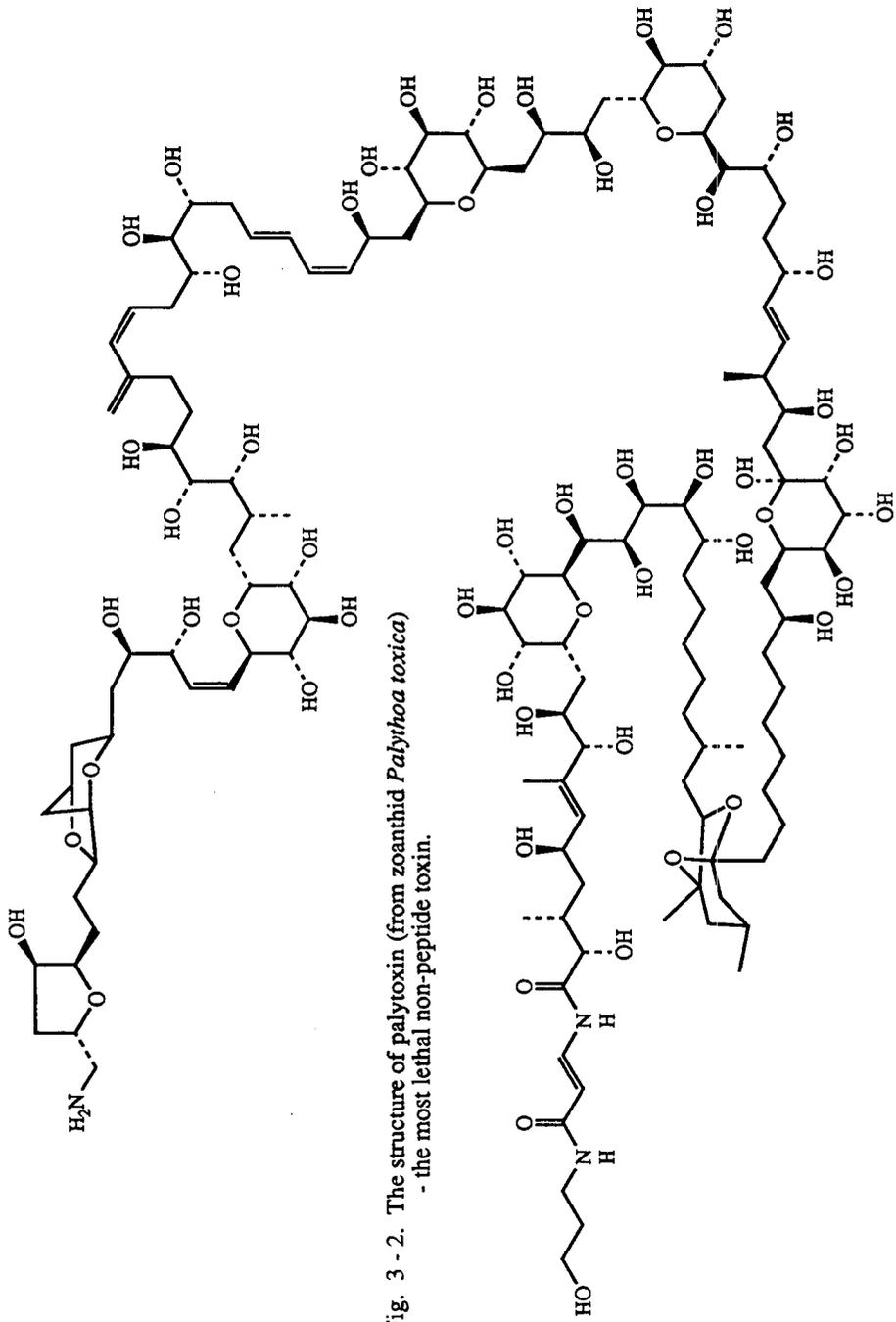
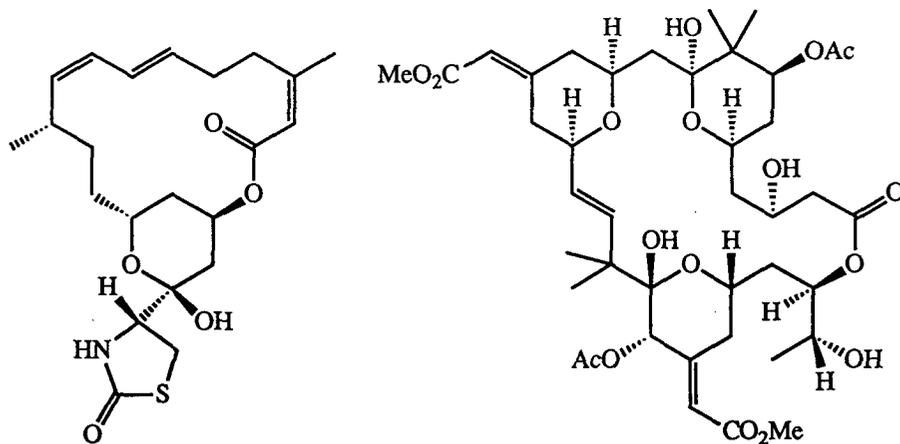
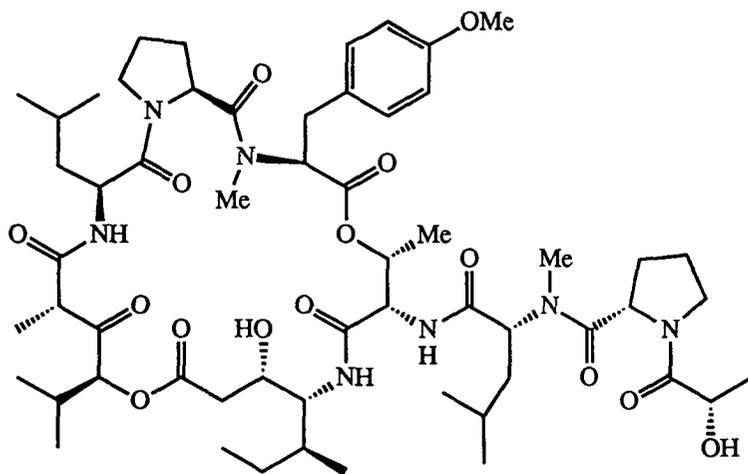


Fig. 3 - 2. The structure of palytoxin (from zoanthid *Palythoa toxica*)
 - the most lethal non-peptide toxin.



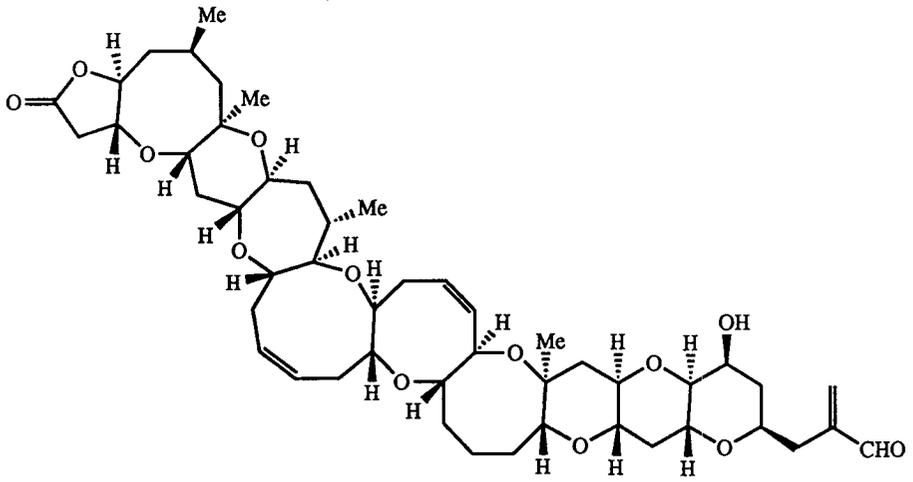
Latrunculin A (from sponge
Latrunculia magnifica)

Bryostatin 7 (from bryozoan
Bugula neritina)

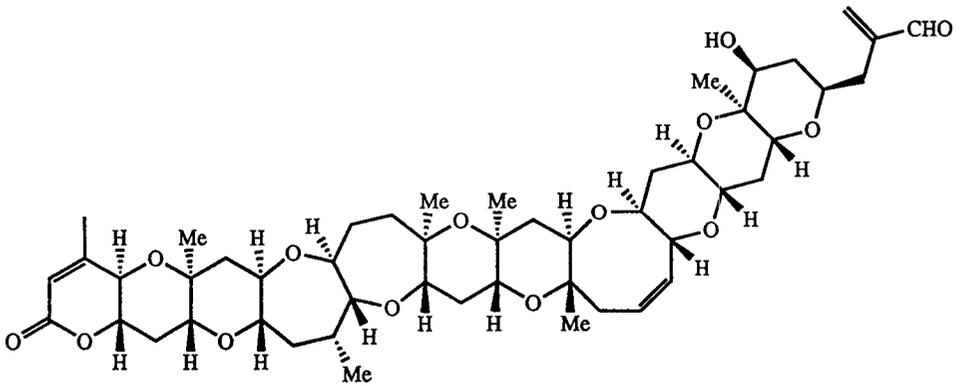


Didemnin B (from tunicate *Tridemnum solidum*)

Fig. 3 - 3. Examples of recently synthesized marine natural products.

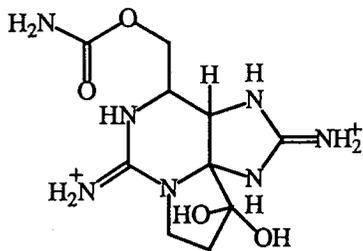


Brevetoxin A

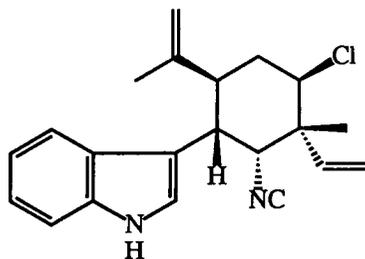


Brevetoxin B

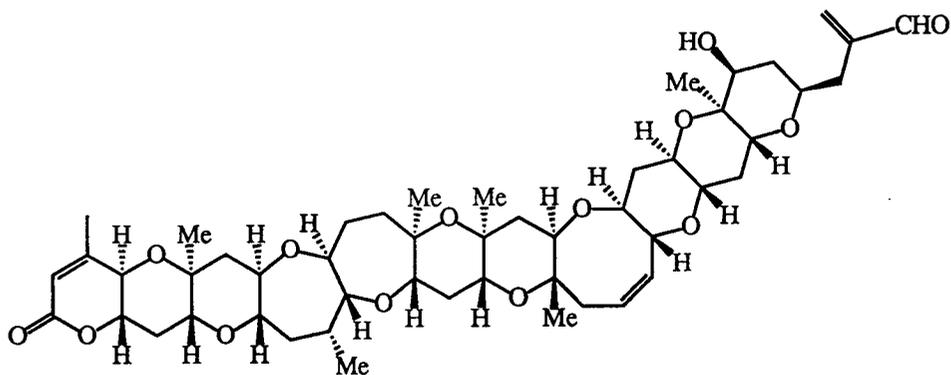
Fig. 3 - 4. The structures of brevetoxins (from dinoflagellate *Gymnodinium breve* = *Ptychodiscus brevis*).



saxitoxin



hapalindol E



Brevetoxin B

Fig. 3 - 5. Examples of biosynthetically investigated marine natural products.

지 생합성의 연구대상은 육상 천연물 특히 육상 미생물로 부터 추출된 천연물에 국한되어 왔으나 최근에는 강력한 생리 활성도와 특이 구조를 가진 해양 천연물로 연구대상이 점차 이전되고 있다. Shimizu등의 saxitoxin, Nakanishi 그룹의 brevetoxin B, Moore 그룹의 Hapalindole등의 생합성 기작은 최근 보고된 중요한 예이다(Shimizu et al, 1984; Chou & Shimizu, 1987; Lee et al, 1986, 1989; Bonjouklian et al, 1989) (Fig. 3-5).

유기합성과 생합성의 연구목표를 제공하는 외에도 해양 천연물 연구는 유기화학의 여러 분야에 기술적인 기여를 한다. 다양한 유기물의 혼합체로 부터 유기물질의 분리 및 분광기기로 부터 얻어진 분석자료의 해석은 유기 화학의 연구에 필수적인 기술이다. 이러한 기술을 이용하는 제 분야중 천연물 화학 특히 해양 천연물 연구진의 기술수준이 매우 우수함은 잘 알려진 사실이며, 이들에 의하여 개발된 기술이 유기화학의 제 분야에 도입 이용된 예는 드물지 않다. 최근 널리 이용되는 고속 감압 크로마토그래피는 그 대표적인 예이다.

2. 생물 및 생태학

해양 천연물 연구는 생물학의 제 분야중 화학생태학(chemical ecology)과 화학분류학(chemosystematics - chemical taxonomy)에 불가분의 관계를 맺고 있다. 먼저 화학생태학은 생물이 생산 혹은 획득하여 보유하고 있는 2차 대사물질을 probe로 이용하여 생태학적 제 현상의 해석을 도모하는 분야이므로, 천연물화학에서 얻어지는 정보가 필수적이다(Harborne, 1977; 1978). 그러므로, 대부분의 화학생태학적 연구는 생태학 연구진과 천연물 화학 연구진이 공동연구를 통하여 수행하거나, 많은 경우 천연물화학 연구진 단독으로 수행하는 실정이다. 다른 분야와 마찬가지로 화학생태학도 오랜 기간 그 연구대상이 육상생물에 국한되어 왔으나, 근래 해양 천연물 화학의 성장은 연구대

상을 해양으로 이전시켜 해양 생물에 대한 화학생태학적 연구도 폭발적으로 성장하고 있다.

현재까지 중점적으로 연구되어온 분야는 해양에 있어서의 식물과 초식동물(herbivore) 그리고 동물과 육식동물(carnivore)간의 화학적 방어(chemical defence)에 관한 것으로 무수한 천연물이 포식자(predator)에 대한 독성 내지는 포식 억제제(feeding deterring agent)로의 기능을 갖고 있음이 밝혀 졌다. 특히 중점적으로 연구된 생물은 열대의 석회조(calcareous algae), 연체동물(molluscs) 및 alcyonarian 산호등으로 이들에 대한 연구 논문만도 수 백 편에 이르는 실정이다(Paul & Fenical, 1983; Bakus et al, 1986; Paul, 1988; Faulkner, 1988; Sammarco and Coll, 1988). 또한 천연물을 매개로 하여 저서 부착생물간의 공간을 확보하기 위한 경쟁과 부착생물 유충의 변태 및 정착에 대한 연구도 활발하다(Sammarco et al, 1985; Thompson, 1985; Walker et al, 1985; Sammarco & Coll, 1988). 최근 Pawlik에 의하여 보고된 tube-worm 유충의 변태 및 정착의 화학적 기작에 관한 연구는 탁월한 일례이다(Pawlik, 1986).

육상 동물 특히 곤충에 있어서 동일 종 상호간의 정보교환(communication)을 위한 pheromones의 생성은 주지의 사실이다. 하등 해양동물의 경우도 상호간의 정보교환을 위한 pheromone의 생성은 지극히 당연할 것이나 현재까지 이 분야에 대한 시도는 매우 미미하여 opisthobranch, *Navanax inermis*의 alarm pheromone인 navenones의 발견이 유일한 결과이다(Sleeper & Fenical, 1977; Fenical et al, 1979; Sleeper et al, 1980). 그러므로 이 분야 또한 해양의 화학생태학의 한 분야로서 연구 확장되어야 할 것이다.

해양 미생물에 대한 화학생태학적 연구는 매우 드물다. 육상과 달리 해양환경에서 서식하는 미생물에 대한 천연물화학 연구가 아직 초기 단계이어서 해양미생물에 대한 화학 생태학적 연구를 시작할 만큼 충분한 자료가 없기 때문이다. 그러나, 최근

Gil-turnes 등에 의하여 보고 된 해양 무척추 동물과 공생하는 박테리아(symbiotic bacteria)에 의한 화학적 방어에 관한 혁신적인 연구결과는 해양 미생물의 화학 생태학적 연구의 큰 가능성을 보여 주었다(Gil-Turnes, Fenical & Hay, 1989).

화학 생태학 이외에도 해양 천연물 연구는 해양 생물의 분류학적 연구에 크게 기여를 한다. 생물의 분류에 있어서 전통적인 방법인 형태학적 분류(morphological taxonomy)가 널리 이용됨은 주지의 사실이다. 그러나 형태학적 분류가 안고 있는 최대의 약점은 분류의 기초가 되는 생물의 형태학적 특성이 많은 경우에 물리적인 환경의 변화에 의한 영향을 크게 받는다는 점이다. 그리하여 형태학적 분류가 용이하지 않거나 기존 분류의 타당성에 대한 검증이 필요한 경우 화학적 분류학(chemosystematics /chemical taxonomy)이 대단히 유용한 수단이 된다(Bisby et al, 1980; Harborne & Turner, 1984).

화학적 분류학의 이론적인 배경은 생물이 보유하고 있는 대사물질은 각 생물의 고유한 유전자의 명령을 받는 대사 효소들에 의하여 생성되므로 물리적 환경의 변화에 의한 영향을 적게 받는다는 점이다(Bisby et al, 1980; Gerhart, 1981; Harborne & Turner, 1984). 그러므로 이러한 각 생물의 고유한 화학적 특성(chemical character)은 형태적 특성을 보완 내지 대체할 수 있는 분류학상의 매우 중요한 요소가 된다. 그리고 생물이 갖고 있는 여러 화학적 특성중 2차 대사물질이 그 구조의 다양함과 생물에 따른 독특한 분포로 인하여 분류학에 가장 널리 이용된다(Cronquist, 1980). 이러한 화학적 분류학은 육상의 고등 식물과 군집생활을 하는 곤충등의 분류에 널리 이용되며 지의류의 분류에는 절대적인 기준이 되고 있다(Culberson & Culberson, 1967; Culberson, 1970; Bisby et al, 1980; Prestwich, 1983; Harborne & Turner, 1984; Howse & Bradshaw, 1984). 특히 화학적 분류학은 군집생활을 하는 곤충의 경우 그 진화의 연구를 위한 기초에 까지 이용되는 실정이다(Prestwich, 1983).

반면 해양의 경우는 현재 2500 여의 고유한 2차 대사물질이 밝혀져 있고, 분석기

기 및 해양 천연물 화학의 발달로 이제는 많은 경우 생물의 2차 대사물질의 규명이 해당 생물의 분류보다 오히려 용이한 경지에 도달했으나 화학적 특성에 의한 해양 생물의 분류는 극히 미미한 실정이다(Gerhart, 1981). 또한 그 적용된 예도 대부분 형태학적 분류에 논란이 많은 몇 개의 종의 분류학적 재배치에 그치고 있는 실정이다(Howard et al, 1980; Gerwick et al, 1985; Tymiak et al, 1985; Levin et al, 1985). 그러나 최근 해양 생물중 형태적인 분류가 극히 난해하고 논란이 많다고 인식되어오던 해면류 및 강장동물등 저서군체 동물에 대한 포괄적인 화학 분류학적 연구의 탁월한 결과가 얻어 지고 있으며 이는 해양 생물의 분류에 있어서 화학적인 접근이 형태학적인 접근에 비하여 최소한 동등내지는 많은 경우 더욱 우수함을 입증하고 있다 (Gerhart, 1981; Bergquist & Wells, 1983; Burch, 1986; Perry et al, 1987; Shin, 1989).

상기한 바와 같이 해양 천연물 화학은 해양 생물학의 제 분야중 특히 생태학과 분류학에 필수 불가결한 정보를 제공해 주며 많은 경우에 있어서, 종래의 전통적인 방법으로 해결이 불가능 했던 문제들의 해결에 중요한 수단으로 이용이 된다. 이 외에도 해양 천연물의 연구는 생리학, 유전학등 생물학에 속하는 여러분야와 직, 간접으로 연결되어 있으며 해양 천연물 연구의 발전과 더불어 학문적인 연관관계는 더욱 심화될 것이다.

3. 의·약학

산업적인 측면에서 볼 때 해양 천연물 연구의 대표적인 응용분야가 의·약학임은 재론의 여지가 없다. 의·약학에 있어서의 응용은 크게 두 부류 즉 약리학, 생약학, 제약학, 약화학등 천연물을 이용하여 신 의약품의 개발에 관여하는 분야와 생리학, 병리학, 면역학등 천연물을 이용하여 생체내의 생리 혹은 병리현상을 규명하는 분야로 대별된다. 먼저 신의약품의 개발에 대하여 고찰해 보면, 오늘날 많은 의약품이 천연물

혹은 이를 기초로 제조된 합성유도체임은 주지의 사실이다. 또한 생명과학에 대한 세인의 관심이 증가함에 따라 새로운 천연 생리활성물질의 발견 및 이들의 신의약품 개발에로의 응용은 나날이 그 중요성을 더해 가고 있다(Fautin, 1988; Fenical, 1988).

그러나, 다년간의 연구개발로 인하여 육상에서의 새로운 생리활성물질의 발견이 점차로 정체되어 감에 따라 신의약품 개발을 위한 대상생물로의 관심이 급격히 해양으로 이전하고 있으며, 이것이 해양 천연물 연구가 단시간에 그토록 폭발적으로 성장하는데 매우 중요한 촉매 역할을 해 왔음은 부인할 수 없는 사실이다. 또한 생리 활성물질의 추출 대상 생물이 육상에서 해양으로 이동된 중요한 이론적인 배경은 대부분의 생리활성물질은 그 생성원인이 생물이 체내의 생리작용을 돕거나 생태학적 환경(ecological environment)하에서의 다른 생물과의 경쟁에 우위를 차지하기 위하여, 즉 생물의 생존을 위하여 만들어 내므로, 상이한 서식 환경하에서는 생물의 생화학적 적응(biochemical adaptation)의 결과로 인하여 생성되는 2차 대사물질도 전혀 다른 생리활성도를 갖고 있거나, 동일한 생리 활성도를 갖는 경우에도 구조적으로 상이한 물질을 생성할 가능성이 매우 크기 때문이다.

최근 특히 주목 받는 생리활성 물질은 항바이러스(antiviral), 항암(anticancer), 항진균(antifungal), 및 소염(antiinflammatory)등의 효과를 보유한 물질들이다. 그리하여, 지난 수 년사이에도(제 IV 및 제 V 장 참조) 이미 35여의 신 물질이 탁월한 생리 활성도와 특이한 구조로 물질특허를 획득하였으며 그 중 일부는 산업체와 학계 공동으로 신 의약품으로의 개발 도중에 있다. 이 들중 몇 가지 대표적인 예를 들면 tunicate, *Trididemnum solidum*에서 추출된 항암, 항바이러스제인 didemnin B, bryozoan *Bugula neritina*에서 추출된 항암제 bryostatins, sponge *Luffariella variabilis*에서 추출된 소염제 manoalide 및 gorgonian *Pseudopterogorgia elisabethae*에서 추출된 소염제 pseudopterosins 등이다(Rinehart et al, 1981; Rinehart, 1989; Pettit et al, 1982; de Silva & Scheuer, 1980; Mayer & Jacobs,

1989; Look et al, 1986a, 1986b; Roussis et al, 1990)(Fig. 3-6).

한 가지 간과할 수 없는 사실은 지금까지 구조가 밝혀진 해양 천연물중 불행히도 5% 미만의 물질만이 그 생리 활성도가 조사 되었다는 점이다. 대부분의 해양 천연물, 특히 초기에 발견된 물질들은 그들의 생리 활성도에 대한 조사가 없이 단순히 특이 구조만이 보고 되어 왔다. 그러나, 근래에 강화된 물질특허의 개념과 더불어, 최근에 주로 시도되는 생리 활성도에 기초한 해양 천연물 연구는 가까운 장래에 많은 신·의약품을 창출할 것이 분명하다(Fenical, 1988).

무수한 육상 및 해양 천연물들이 다양한 생리 활성도를 보유하고 있으나, 상당한 경우에 있어서는 이들 천연 생리 활성물질의 미약한 생리 활성도, 독성, 부작용, 물질구조의 지나친 복잡함 및 대량 생산의 어려움등으로 인하여 자연 그대로 의약품으로 이용하는 데는 어려움이 많다. 이러한 문제점을 해소하기 위해서는 천연 생리활성물질로부터 유기화학적 유도체를 합성하거나 (약화학-medicinal chemistry) 혹은 생리 활성물질의 각 부분의 작용을 연구하여 이를 기초로 한 동일 작용기를 갖되 구조는 다른 물질을 합성해야 한다.

이러한 약화학적 연구는 육상 천연물의 경우 매우 활발하며 페니실린계의 고단위 합성유도체의 경우는 너무나 유명하다. 최근의 탁월한 예를 보더라도 Ohno 그룹에서는 antitumor제인 bleomycin을 변형시켜 더욱 강력한 항암제를 합성했으며, Nicolaou 그룹에서도 항암제 calicheamycin의 작용기를 변형시킨 DNA-cleaving 물질을 합성하였다 (Ohno et al, 1990; Nicolaou et al, 1990).

반면 해양 천연물의 경우에는 짧은 역사로 인하여 아직 천연물에 기초로 한 인공의 생리활성물질이 전혀 보고 된 바가 없다. 그러나, 신 의약품 개발의 중요성은 약화학적 관심을 필연적으로 해양에서 추출된 생리 활성물질로 이동시켜 가까운 장래에 많은 연구 결과가 얻어 질 것이 명확하다.

신 의약품 개발과 더불어 천연 생리활성물질의 중요한 이용분야는 생리학, 병리

학, 면역학등 생체내에서 일어 나는 제 현상의 규명에 관여 하는 분야들이다. 천연물 중 특히 강력한 독성을 갖고 있는 물질들이 주로 이용되는데 이는 대부분의 천연 독극물들이 생체내의 필수적인 효소나 신경세포에 매우 선택적으로 결합하거나, 이온들의 통로(channel)를 봉쇄하기 때문이다. 해양 천연물중 이러한 목적으로 이용되고 있는 몇 가지 잘 알려진 예를 보면 유명한 신경독인 tetrodotoxin과 saxitoxin은 신경세포막의 Na^+ 와 K^+ 통로의 연구에 이용되며 gorgonian *Lophogorgia*에서 추출된 lophotoxins은 그들의 선택적인 결합능력으로 인하여 신경세포면의 acetyl choline receptor의 구조 연구에 이용되며 또한 Alzheimer병의 연구에도 이용되고 있다(Catterall, 1980; Culver et al, 1985). 심지어는 현존하는 비 peptide계 독 중 가장 강력한 독으로 알려진 palytoxin도 생체내의 면역체계의 연구에 이용되고 있다(Hawaiian Biotechnology, personal comm.). 또한 비록 독성물질은 아니지만 manoalide도 화농(inflammation)의 기작 및 Ca^{++} 통로의 작용의 연구에 이용되고 있다(Wheeler et al, 1988). 최근의 연구 추세를 볼 때 신의약품의 개발과 더불어 이 분야 또한 해양 천연물에 대한 의존도가 급격히 커질 것이 명확하다(Fenical, 1988).(Fig. 3-7)

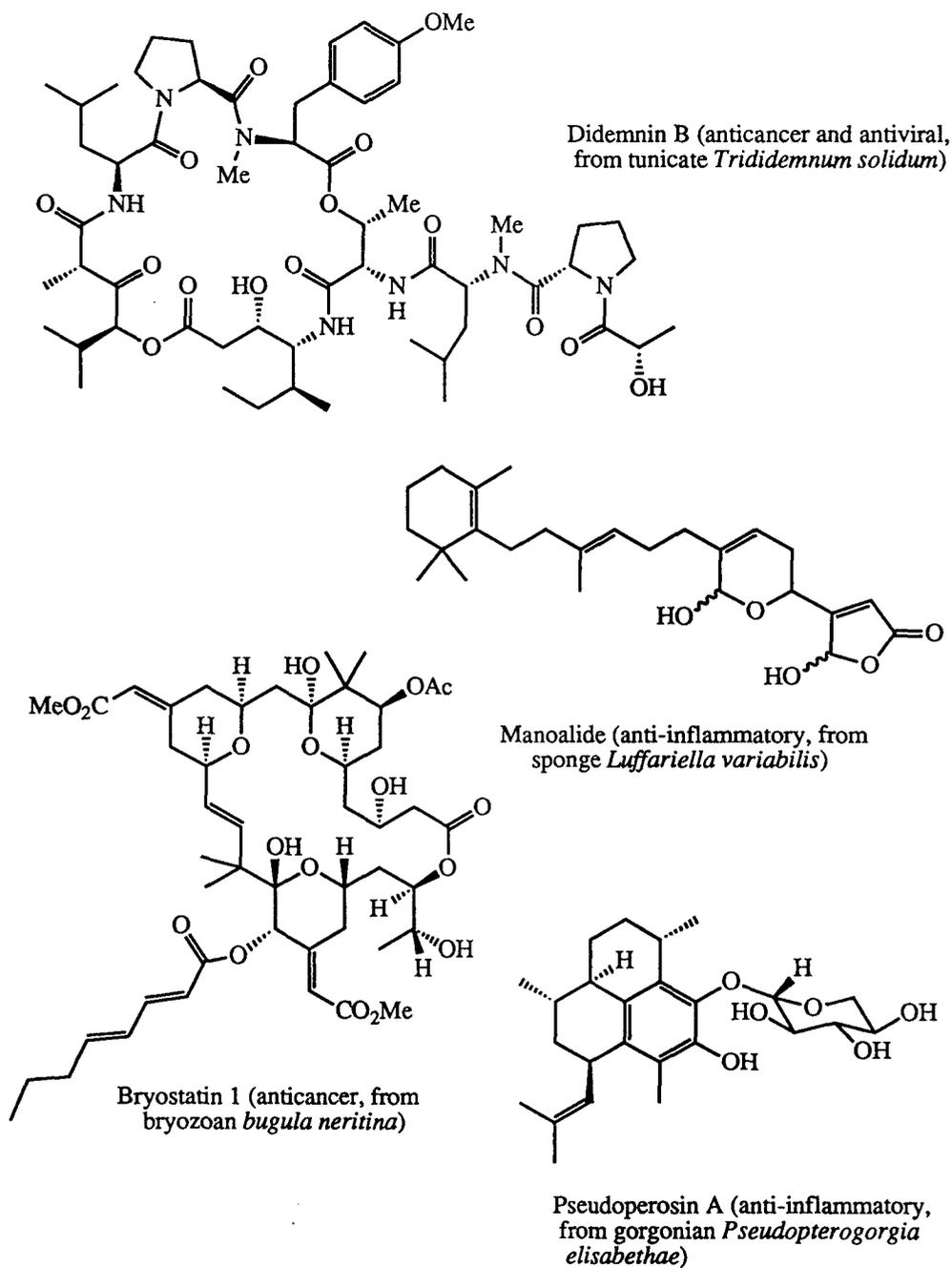
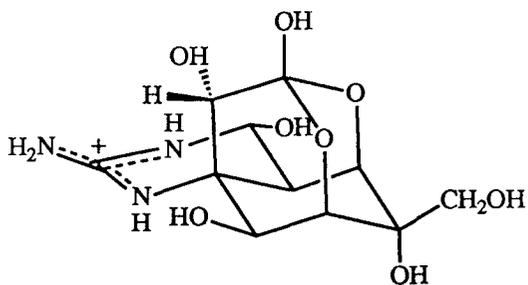
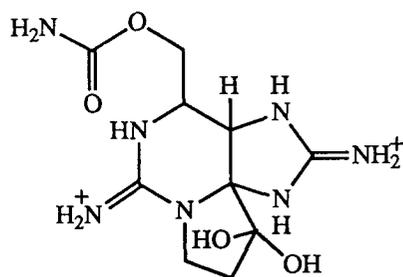


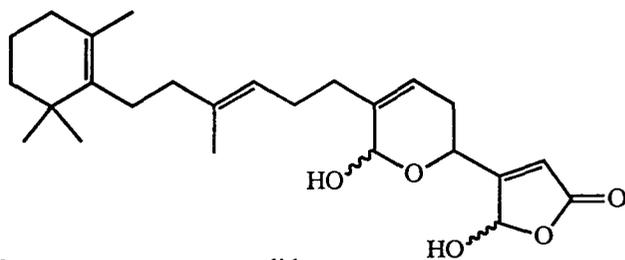
Fig. 3 - 6. Examples of potential drugs isolated from marine organisms.



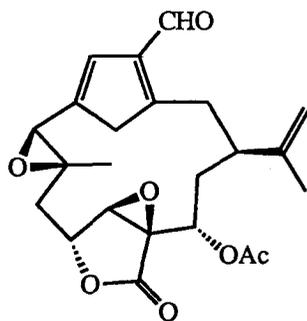
tetrodotoxin



saxitoxin



manoalide



lophotoxin

Fig. 3 - 7. Marine natural products used as biomedical probes (for palytoxin, see Fig. 3 - 2).

제 IV 장. 해양 천연물의 구조 및 분포상의 특징

지난 20 여년 간의 집중적인 연구의 결과로 지금까지 구조가 결정된 해양 천연물의 수는 이미 2500에 접근하고 있으며 그 분포도 미생물을 제외한 거의 모든 종류의 해양 동식물을 망라하고 있다. 양적인 면에 있어서 이 들 해양 천연물의 수는 그에 비견되는 육상 천연물(수십만)에 비하여 아직 대단히 미미하나 육상 천연물과 해양 천연물간의 구조 및 분포상의 상이점을 찾는 것은 어느 정도 가능하게 되었다. 또한, 비록 현재까지의 연구가 해양 동식물중 몇 종류의 문에 집중된 경향이 있기는 하나 대부분의 해양 동식물문으로 부터 대표적인 신물질들이 추출되었으므로 각각의 생물의 종류에 따르는 천연물의 구조상의 특징 또한 비교가 가능하게 되었다.

따라서 본 장에서는 먼저 현재까지 구조가 결정된 해양 천연물의 일반적인 구조 및 분포상의 특징을 육상 천연물과 비교하고, 그 다음에 구조가 밝혀진 해양 천연물의 분포를 개략적으로 살펴 본 뒤 세부적으로 해양 동식물의 각 종류에 따르는 천연물의 특징을 대표적인 천연물의 예와 함께 분석하기로 한다.

1. 육상 천연물과 해양 천연물

해양 동식물로 부터 추출된 천연물과 육상에서 추출된 천연물을 비교해 볼 때 크게 4가지의 뚜렷한 차이점이 쉽게 발견된다.

- 1) 해양 천연물중 halogen화 화합물의 출현 빈도가 육상 천연물에 비하여 매우 높다.
- 2) 육상의 고등식물로 부터 다양한 alkaloid계 물질이 추출되는데 비하여 해양 식물에서는 alkaloids의 출현 빈도가 매우 낮다.
- 3) 해양동물로 부터 추출된 천연물은 구조상의 다양함이나 출현 빈도에 있어서 육상 동물의 천연물에 비하여 매우 높다.

4) 해양 천연물중 terpenoid계 화합물이 육상의 terpenoids에 비하여 구조적으로 매우 다양하다.

이들을 세부적으로 살펴 보면 먼저 육상 천연물중 halogen화 화합물의 출현이 육상에서는 일부의 미생물에만 주로 국한되는데 비하여 해양 생물에서는 cyano- bacteria, red algae, sponges, sea hares, coelentrates, tunicates 및 bryozoans등으로 매우 다양하며 그 출현빈도도 대단히 높다. 특히 *Laurencia*, *Plocamium*, *Ptilonia*등 red algae에서 추출된 천연물은 대부분이 halogen을 포함하고 있으며, halogen이 없는 화합물들도 생합성적 precursor로서 halogen화 화합물이 존재함이 밝혀지고 있다 (Faulkner, 1984a; 1986; 1987; 1988)(Fig. 4-1).

해양 천연물중 halogen화 화합물의 높은 출현 빈도는 해수가 다량의 halogen을 포함하고 있기 때문에 이 속에서 생활하는 해양 생물의 환경에 대한 생화학적 적응 (biochemical adaptation)의 결과로 해석된다. 또한, halogen중 bromine과 chlorine화 화합물이 특히 빈번히 추출되는데 그 이유는 이 두 원소의 해수중의 농도가 fluorine과 iodine에 비하여 훨씬 높고, bond formation energy 또한 생체내의 화학반응에 적합하기 때문으로 해석된다(Faulkner and Fenical, personal comm.). 또한 많은 red algae의 halogen화 화합물이 동일한 생화학적 반응(haloperoxidation)에 의하여 생체내에서 합성되는 것으로 이 역할을 하는 효소 즉 peroxidase가 최근 여러 red algae로부터 추출되었다(Butler & Okuda, personal comm.).

둘째로, 육상의 고등식물로 부터 다양한 alkaloid계 화합물이 추출되는데 반하여 해양식물로 부터는 alkaloids의 출현 빈도가 매우 낮다. alkaloids 즉 nitrogen을 갖고 있는 천연물은 일찌기 부터 육상 천연물 화학의 중요한 연구 과제이었으며 특히 고등식물로 부터 집중적으로 추출되어 왔으며, 이들의 구조의 다양함과 강력하고 독특한 생리활성도는 alkaloids chemistry라는 분야의 탄생을 가져 왔다. 이와는 극히 대조적으로 해양식물중 alkaloids의 출현 빈도는 매우 낮으며(<5%), 그나마 대부분은

phytoplankton과, 엄밀한 의미에서 식물이 아닌 남조류(cyanobacteria)에서 출현하고 있고 red, brown, green algae등 대형 해조류에서는 거의 나타나지 않고 있다 (Ireland et al, 1988)(Fig. 4-2).

이와는 대조적으로 해양 무척추 동물로 부터는 많은 수의 alkaloids가 추출되고 있으며 특히 tunicates, bryozoans, sponges 등에서는 그 출현 빈도 (천연물중 40-90%가 nitrogen을 보유)가 대단히 높다(Ireland et al, 1988; Faulkner, 1984b; 1986 1987; 1988)(Fig. 4-3). 육상과 크게 대조되는 해양생물중 alkaloid계 천연물의 특이한 분포는 해양생물의 환경에 대한 생화학적 적응과 그에 따르는 효소체계의 변화의 결과로 막연히 추측되나 그 확실한 이유는 현재까지 규명되어 있지 않다.

셋째로 해양동물로 부터 추출된 천연물은 구조상의 다양함이나 신물질의 출현 빈도에 있어서 육상동물의 천연물에 비하여 매우 높다. 육상 천연물중 동물이 차지하는 비중은 매우 낮으며 연구의 방향도 pheromones등 곤충의 천연물과 생물독에 치우쳐 있음은 잘 알려져 있다. 그러나, 해양에 있어서는 새로운 천연물의 원천으로서 동물은 매우 중요한 위치를 차지하고 있어서 알려진 천연물중 60% 이상이 sponges, coelentrates, tunicates등 해양 무척추 동물에서 추출되고 있으며 이러한 경향은 날이 갈수록 더욱 심화되고 있다(Ireland et al, 1988). 뿐만 아니라 해양 동물에서 추출된 천연물의 구조도 지극히 다양하여 그 생합성적 기원이 terpenoids, polyketides, amino acids, purines/pyrimidines 및 mixed biosynthetic products등으로 지금까지 알려진 모든 1,2차 대사의 전구물질(precursors)을 포함하고 있다. 해양 동물로 부터 얻어진 천연물의 이러한 구조상의 다양함과 높은 신물질 출현빈도는 지구상의 동물의 80% 이상이 해양에 서식함을 생각할 때 당연시 되나, 이들의 생합성적 기작이나, 그에 수반하는 효소 체계에 대해서는 아직 전혀 알려져 있지 않다.

넷째로, 해양 천연물중 terpenoid계 화합물이 육상의 terpenoids에 비하여 구조적으로 훨씬 다양하다. Terpenoids 즉 isoprene unit로 이루어진 물질은 그들의 구조적

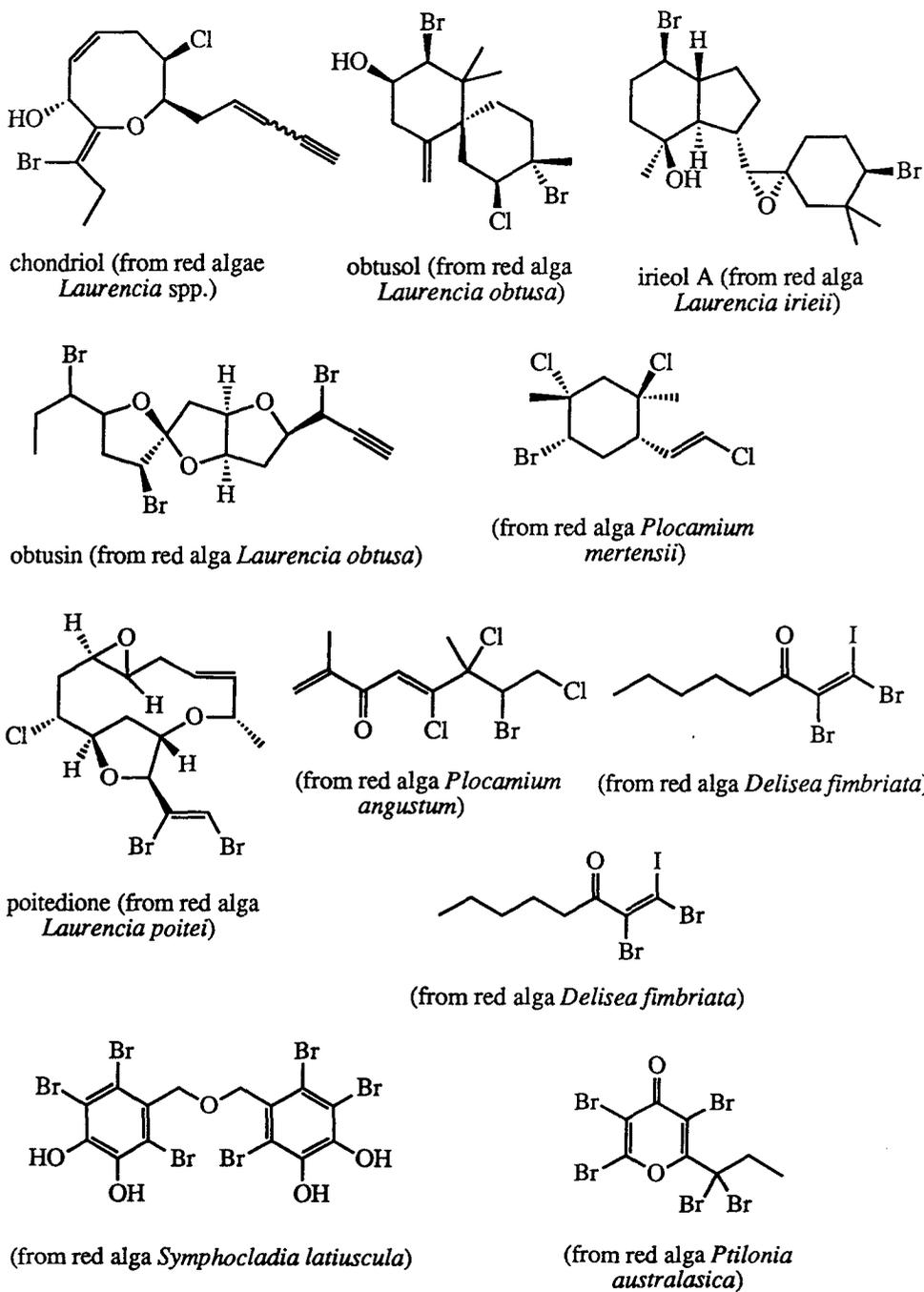
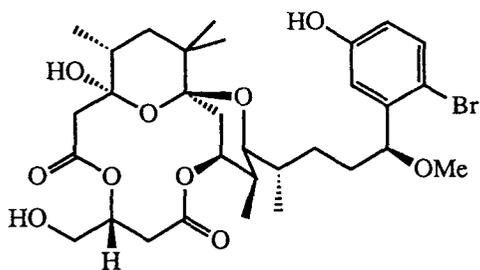
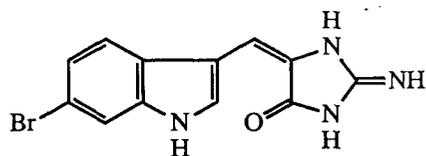


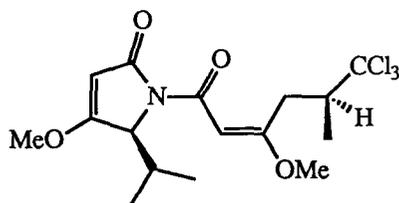
Fig. 4 - 1. Examples of halogenated marine natural products.



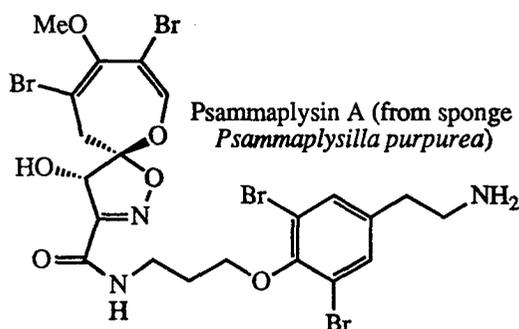
21-bromo-oscillatoxin (from blue-green alga *Oscillatoria nigroviridis*)



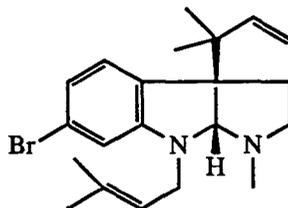
6-bromo-aplysinopsin (from sponge *Dercinus* sp.)



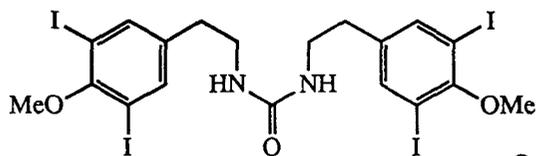
dysidin (from sponge *Dysidea herbacea*)



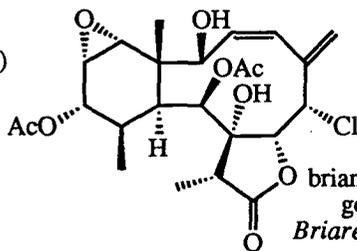
Psammaplysin A (from sponge *Psammaplysilla purpurea*)



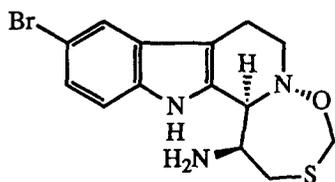
flustramine A (from bryozoan *Flustra foliacea*)



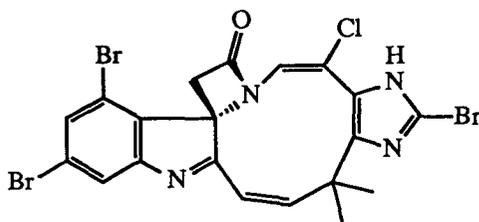
(from tunicate *Didemnum* sp.)



brianthein X (from gorgonian *Briareum polyanthes*)

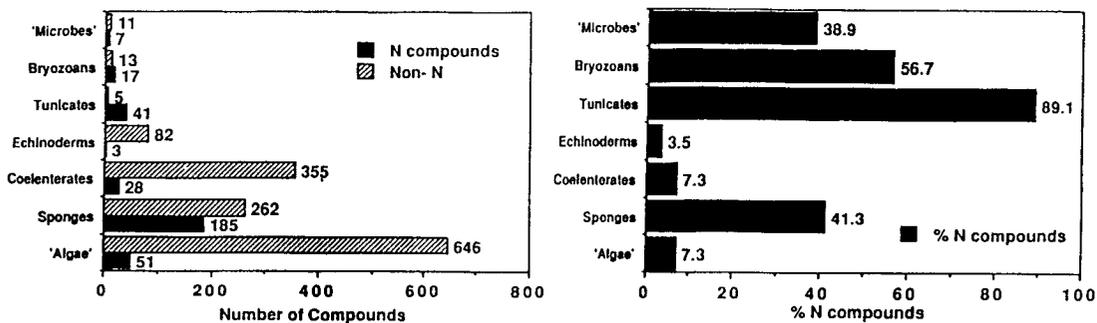


eudistomin N (from tunicate *Eudistoma olivaceum*)

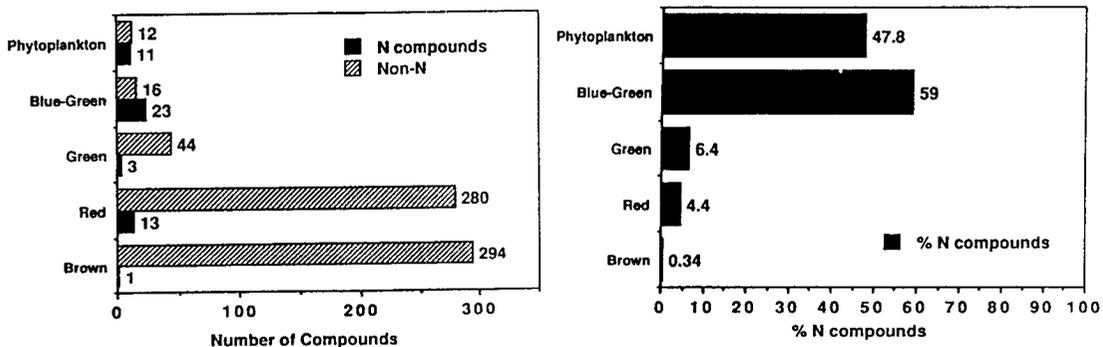


chartelline B (from bryozoan *Chartella papyracea*)

Fig. 4 - 1. continued.



a) Distribution of nitrogenous compounds.



b) Distribution of nitrogenous compounds in algae.

Fig. 4 - 2. Phyletic distribution of nitrogenous marine natural products.

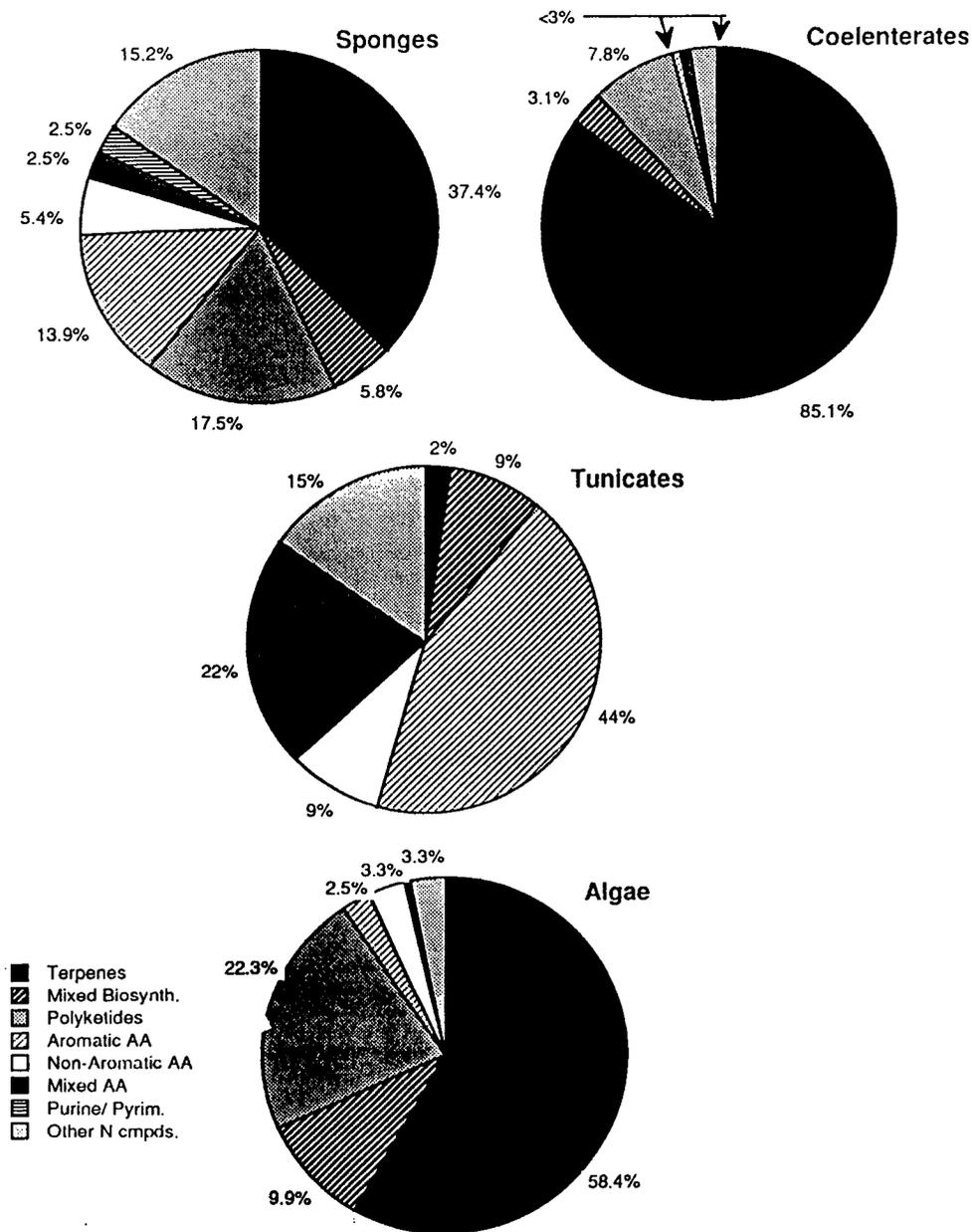
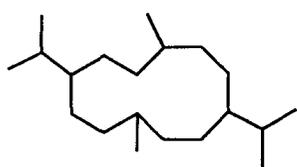
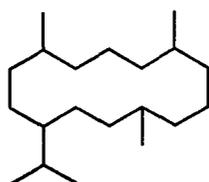


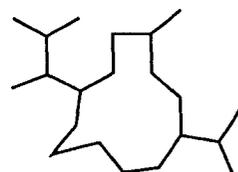
Fig. 4 - 3. Distribution of marine natural products by class.



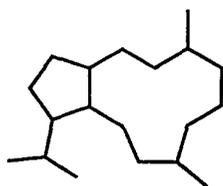
pseudopterane



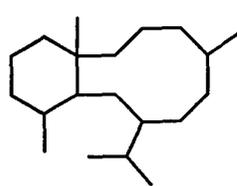
eunicellin



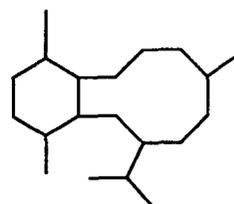
1,7-diisoprenylcubane



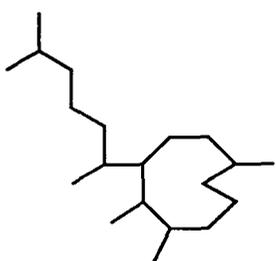
neodolabellane



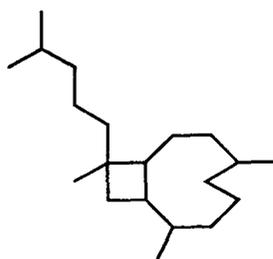
briarane



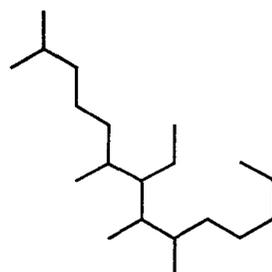
asbestinin



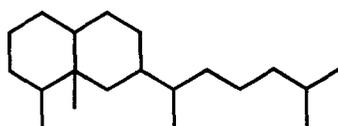
xenicane



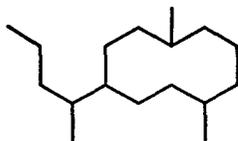
xeniaphyllane



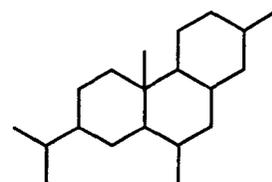
seco-xenicane



fusicane



'norasperenal'



'chatancin'

Fig. 4 - 4. Parent carbon skeletons of novel coelenterate diterpenoids.

인 다양함과 높은 출현 빈도로 인하여 오랜 기간 육상 천연물중 매우 중요한 위치를 차지하여 왔다. 이러한 terpenoids의 중요성은 해양 천연물에 있어서도 마찬가지로 많은 해양 생물 특히 대형 해조류(60%)와 coelentrates(85%)등에 있어서는 단일 종류로서는 천연물중 압도적 다수를 점하고 있다(Ireland et al, 1988)(Fig. 4-3). 뿐만 아니라 탄소 골격을 기준으로한 terpenoids의 종류도 매우 다양하며 육상 천연물에서 예를 찾아 볼 수 없었던 전혀 새로운 형태의 물질들이 많이 발견되었다. 특히 diterpenoids 즉 4개의 isoprene units로 이루어진 물질들의 경우는 해양 생물중 coelentrates로 부터 새로운 종류가 매우 많이 발견되어 기존의 육상 천연물로 부터 알려 졌던 ditetpenoids의 종류 및 골격형성에 대한 개념 자체를 근본적으로 수정하는 결과를 가져 왔다 (Fig. 4-4).

2. 해양 식물로 부터 추출된 천연물

광합성을 하는 남조류(blue-green algae=cyanophyta)를 포함한 '해양 식물' 에서 추출된 천연물중 가장 초기부터 주목을 끌어 온 것은 carotenoids이다 (Liaaen-Jensen, 1978). 이 들 pigments는 해양 동식물 전반에 걸쳐 광범위하게 분포 하고 있으나, 특히 해양 식물에 다량으로 존재하고 있으며 chlorophyll에 의한 광합성을 돕는 기능을 수행한다. 이들 해양 식물의 carotenoids는 상당수가 여러 문이나 강에 걸쳐 분포하고 있으나 많은 경우에 어떤 특정한 종류의 식물에만 존재하므로 일찌기 부터 해양 식물의 분류에 있어서 결정적인 인자의 역할을 하여 왔고 심지어는 해양 식물의 진화의 연구에도 이용되고 있다. 해양 식물의 carotenoids중 잘 알려진 예를 들면 남조류의 특징적인 물질인 myxoxanthophyll, dinoflagelates에만 존재하는 peridinin과 dinoxanthin, diatom에서 주로 추출되는 diatoxanthin 및 yellow algae에서 다량으로 존재하는 fucoxanthin등이다(Fig. 4-5).

Carotenoids 등 모든 해양 식물에 존재하는 pigments를 제외한 고유한 2차 대사 물질의 분포를 그 생합성적 기원을 기준으로 하여 살펴 보면 terpenoids와 terpene part를 포함하는 mixed biosynthetic products 그리고 polyketides가 해양 식물에서 주로 추출되고 있다(Ireland et al, 1988)(Fig. 4-3). Amino acids를 그 기원으로 하는 nitrogen을 갖고 있는 천연물은 주로 식물 플랑크톤과 남조류에 주로 분포하며 대형 해조류에는 거의 분포하지 않는다(Fig. 4-2). 해양 식물의 종류에 따른 천연물의 분포와 그 예를 살펴 보면 다음과 같다.

1) 남조류(blue-green algae, Cyanophyta)

엄밀히 분류하면 남조류는 bacteria의 일종임이 주지의 사실이나, 대부분의 해양 남조류는 자연에서 대형의 algal mats를 형성하고 있으므로 편의상 식물로 분류하는 것이 해양 천연물 화학의 일반적인 관례이다. 남조류는 그들의 생태학적, 환경학적 중요성으로 인하여 비교적 초기부터 해양 천연물 연구의 주된 관심 분야에 속하여 왔다. 남조류의 천연물은 대부분 강력한 생리활성도를 갖고 있는 toxin이며 종류별로는 amino acids를 기원으로 하는 alkaloids나, terpenoids 혹은 fatty acid part가 amino acids와 결합된 mixed biosynthetic products가 다수를 차지하고 있다. 특히 잘 알려진 예로서는 lyngbyatoxin, aplysa- and oscillatoxins, malyngamides, pukeleimides 등을 들 수 있다(Fig. 4-6).

2) 식물 플랑크톤(phytoplankton)

식물 플랑크톤에 대한 해양 천연물 화학적 관심은 주로 dinoflagellates에 국한되어 왔다. 그 이유는 많은 종류의 이들 dinoflagellates가 적조(red-tide) 현상을 일으

켜 막대한 생태학적, 환경학적 피해를 전세계에 걸쳐 일으켰고 또한 이들이 생성하는 물질이 대부분 강력한 PSP(paralytic shellfish poisoning)이나 DSP(diarrhetic shellfish poisoning)을 일으켜 많은 수의 인명 피해를 가져 왔기 때문이다. 해양 식물 플랑크톤에서 추출된 천연물은 현재까지 그 수가 많지 않고(< 30) 구조상으로도 공통점을 찾기 어렵다. 그러나 물질의 탄소 골격의 ring size와 생합성적 근원으로 부터 다섯 그룹 즉, i)saxitoxins등의 amino acid에 근원을 둔 물질, ii)brevetoxins등의 polycyclic ethers, iii)okadaic acids등의 polyketals, iv)amphidinolides등의 macrolides, v)GB4등의 phosphorous를 갖고 있는 물질등으로 분류될 수 있다 (Fig. 4-7).

이들 이외에도 다른 해양 생물에서 추출된 천연물중 본래 dinoflagellates에 의하여 생성된 것이 먹이 사슬에 의하여 고등 해양 생물의 체내에 축적된 것으로 유추되는 예가 적지 않다. Scallop *Patinopecten yessoensis*에서 추출된 pectenotoxins은 그 구조가 okadaic acids와 유사하고 중독 증세도 동일하여(PSP), dinoflagellate의 대사물질로 추측된다. 또한 오랜 연구의 대상이었던 ciguatoxin도 moray eel *Gymnothorax javanicus*에서 추출되어 구조가 최근 규명되었는데 dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus*의 대사물질이라는 간접적인 증거가 밝혀졌다(Yasumoto et al, 1985; Murta et al, 1990)(Fig. 4-8).

3) 녹조류(green algae, Chlorophyta)

녹조류에 대한 해양 천연물 화학적 연구는 이 문에 속하는 20 여개의 목 (order) 중 열대해역에 널리 분포하는 석회조(calcareous algae=caulerpales)에만 연구가 집중되었는데 그 이유는 이들 석회조가 열대 해역의 생태계에 매우 중요한 위치를 차지하고 있고 이들과 초식성 동물(herbivore)들과의 화학 생태학적 연관관계가 일찌기 부터

생태학자들 간에 큰 주목을 끌여 왔기 때문이다. 석회조에서 추출된 천연물들은 구조가 매우 유사하며 linear 혹은 cyclic 탄소 골격을 갖고 있는 sesqui- 혹은 diterpenoids가 거의 대부분을 차지하고 있다. 상당수의 이들 terpenoids는 석회조의 화학적 방어(chemical defense)에 이용됨이 알려져 있다. Caulerpale목에 속하지 않는 녹조류에 대한 연구는 매우 희소하나 cyclocymopols(*Cymopolia barbata*) 및 avrainvilleols (*Avrainvillea* spp.)등의 구조를 살펴 보면 다른 목의 녹조류로 부터는 caulerpales과 전혀 다른 천연물이 추출될 가능성을 보여 준다(McConnel et al, 1982; Sun et al, 1983) (Fig. 4-9).

4) 갈조류(brown algae, Phaeophyta)

갈조류는 열대에서 한대까지 전세계의 대부분의 해역에 걸쳐 널리 분포하고 있다. 갈조류에 대한 연구는 Fucale와 Dictyotale목에 집중되어 있다. 갈조류의 천연물은 구조상으로 크게 4종류 즉 i) phloroglucinol계열의 phlorotannins, ii) linear 혹은 매우 간단한 monocyclic sesquiterpenoids, iii) polycyclic terpenoids, iv) hydroquinones 혹은 quinones과 diterpene parts가 결합된 mixed biosynthetic products로 분류된다.

첫째 종류 즉 phlorotannins은 *Sargassm*등 Fucale목의 갈조류에서 매우 다량으로 추출되며, 많은 반복 구조를 갖고 있는 것이 특징이다. 이들로 인하여 많은 갈조류가 특유의 phenol향을 갖고 있으며 화학적 방어에 이용된다는 것이 알려져 있다 (Glombitza, 1977)(Fig. 4-10).

두 번째 종류인 linear 혹은 매우 간단한 monocyclic sesquiterpenoids는 Fucale목에 속하는 갈조류에서 많이 발견된다(Fig. 4-11). 그러나 세 번째 종류인 복잡한 cyclic sesqui- 혹은 diterpenoids는 Dictyotale목에 속하는 해초에서 주로 발견되는

데 특히 diterpenoids는 탄소 골격이 매우 다양하여 이들의 구조에 대한 연구는 유기 화학과 분광학의 발전에 기여한 바가 크다(Fig. 4-12). 이들은 유기화학적 rearrangement mode에 따라 xenicane류, dolabellane류 및 extended sesquiterpene류로 분류된다(Faulkner, 1984a)(Fig. 4-13).

네 번째 종류 즉 mixed biosynthetic products는 갈조류의 여러 속에 걸쳐 추출되는데 *Zonaria*, *Styopodium*, *Cystoseira*등에서 특히 많이 발견된다(Fig. 4-14). 이들은 그 생합성적 기원이 skikimic acid에서 출발한 quinone 혹은 hydroquinone과 dimethylallyl pyrophosphate에서 출발한 diterpene part와의 결합으로 추측된다. 그러나 이들의 diterpene part의 cyclization pattern은 *Dictyota*류의 diterpene과는 전혀 상이하여 linear 혹은 steroid type을 이루고 있다.

5) 홍조류(red algae, Rhodophyta)

홍조류는 해양 식물중 연구가 가장 집중된 종류이다. 홍조류중에서도 *Bonnemaisoniaceae*, *Plocamiaceae*, *Rhodomelaceae*의 3개과에 속하는 해초들이 특히 연구가 많이 되었으며 특히 *Rhodomelaceae*에 속하는 *Laurencia*속으로 부터 수 백개의 신 물질이 발견되어 전 해양 생물중 단일 속으로는 압도적인 천연물의 보고로 알려져 있다(Fenical, personal comm.).

홍조류의 천연물은 구조상으로 상당히 다양하나 terpenoids와 fatty acids 에서 기원한 천연물들이 압도적 다수를 차지하고 있다. Terpenoids중 *Plocamium*에서는 monoterpenoids, 그리고 *Sphaerococcus*에서는 diterpenoids가 주로 추출된다. 그리고 *Laurencia*에서는 sesqui-, di-, 및 triterpenoids가 모두 추출되고 있다. Fatty acids 에서 기원한 물질들은 *Bonnemaisonia*, *Laurencia* 및 *Liagora*등에서 주로 추출된다(Fig. 4-15). 특이한 경우로 *Asparagopsis*에서는 다양한 휘발성의 소형 halogen화 물

질들이 다량으로 추출되었다(Moore, 1978). 이상의 탄소 골격의 구조적인 특성보다 더욱 중요한 홍조류의 천연물의 특징은 거의 대부분의 이들 천연물이 halogen을 갖고 있다는 점이다(1. 육상 천연물과 해상 천연물 참조). 또한 halogen을 보유하고 있지 않은 물질의 경우에도 대부분 유사 구조의 halogen화 화합물과 함께 추출되고 있으며 그들의 생합성적 상관관계 및 효소체계도 밝혀져 있다.

6) Sea hare에서 추출된 해양 식물의 대사물질

Sea hare는 Opisthobranchia아강의 Anaspidae 혹은 Aplysiomorpha목에 속하는 초식성 연체 동물이다. 이들은 섭취한 해양식물의 대사물질을 소화선(digestive gland)에 축적하였다가 mucus와 함께 천천히 배출하는데 이것이 포식자(predators)에 대한 억제제(feeding deterrents)역할을 한다고 알려져 있다(Stallard & Faulkner, 1974). 그러므로 이들은 생리학 및 화학생태학적 측면에서 오랫동안 주목을 끌어 왔으며, 화학적 방어에 있어서의 해양식물과의 co-evolution의 측면에서도 많은 관심의 대상이 되어 왔다(Faulkner & Ghiselin, 1983).

Sea hare에서 추출된 천연물은 대부분이 해양식물의 대사물질이며 나머지는 식물의 대사물질이 sea hare의 소화선에서 변형된 유도체들로 sea hare에서 분리된 천연물로부터 이들이 해양 식물중 홍조류 *Laurencia*와 갈조류 *Dictyota*를 선택적으로 포식함이 밝혀졌다. 또한 홍조류 *Plocamium*과 남조류 *Lyngbya*의 대사물질도 sea hare에서 추출된 예가 있다(Faulkner, 1984a)(Fig. 4-16).

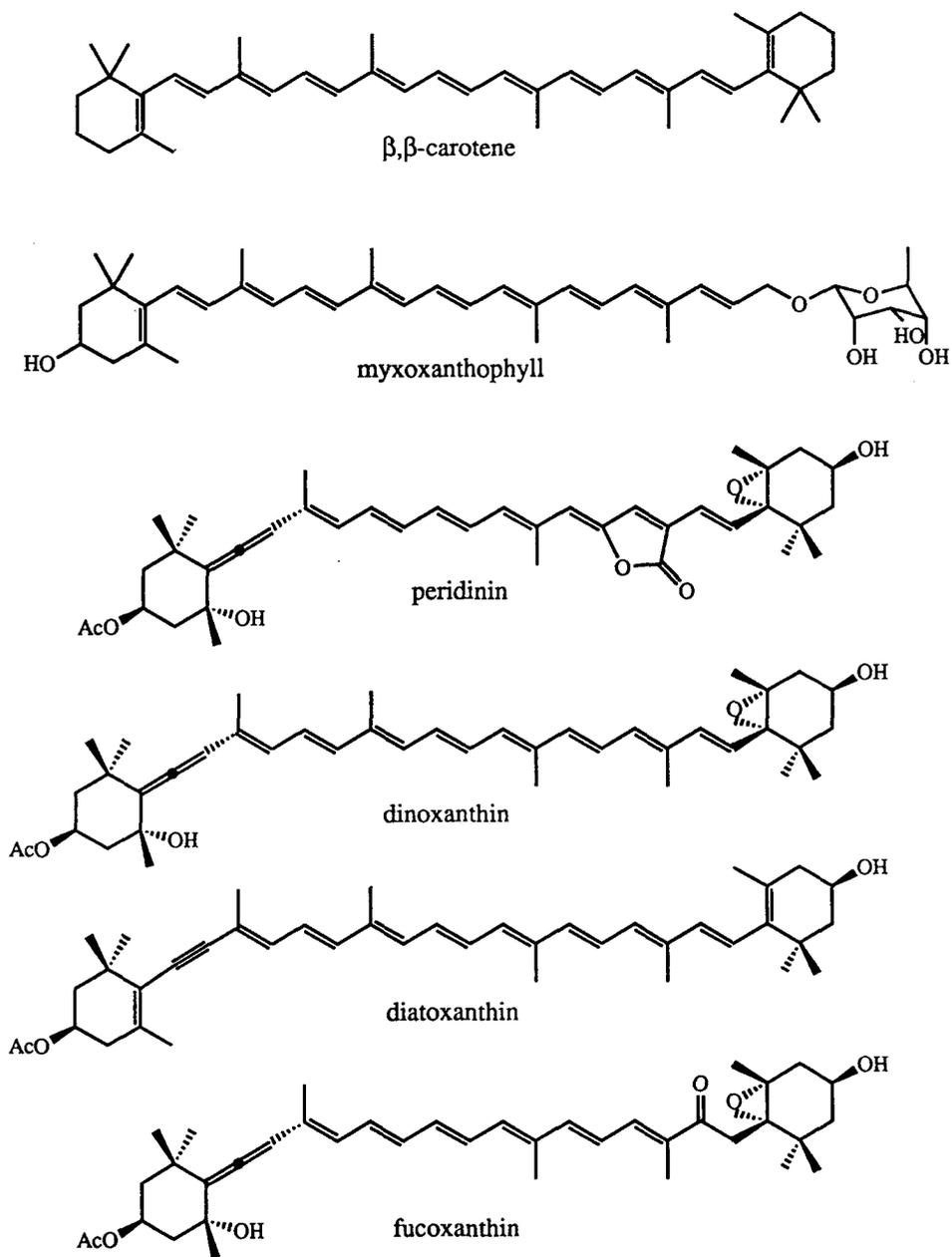
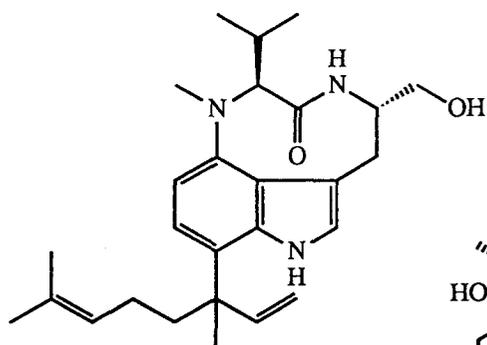
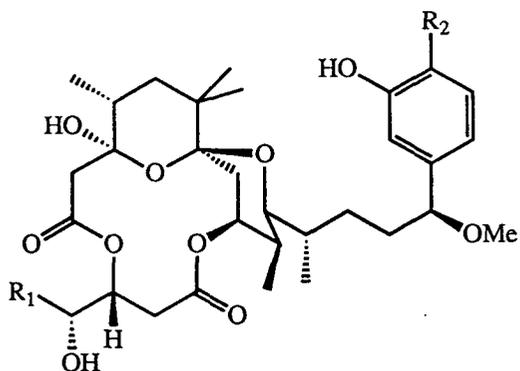


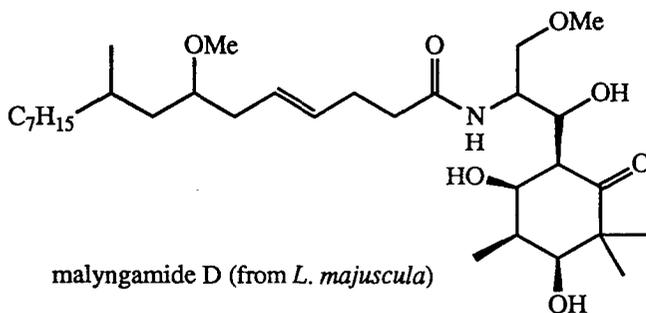
Fig. 4 - 5. Carotenoids isolated from marine algae.



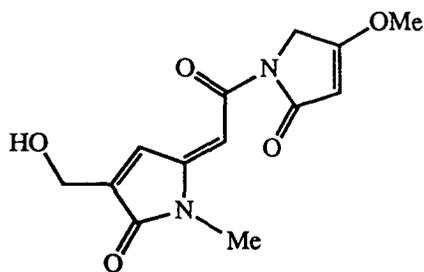
lyngbyatoxin (from *Lyngbya majuscula*)



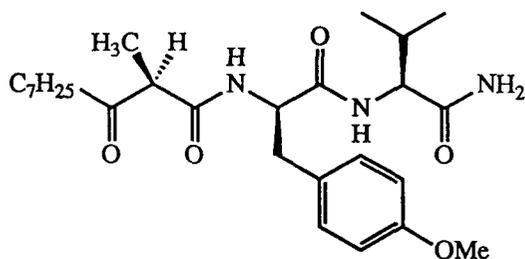
aplysiatoxin : $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Br}$
 oscillatoxin : $R_1 = R_2 = \text{H}$
 (from *Oscillatoria nigroviridis*)



malyngamide D (from *L. majuscula*)

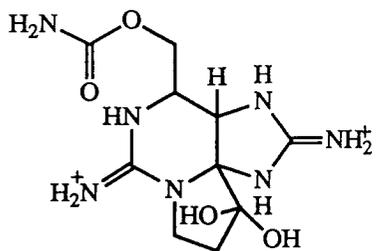


pukeleimide A (from *L. majuscula*)

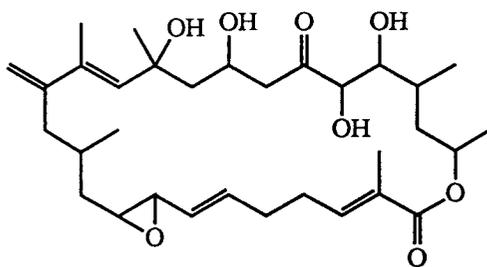


majusculamide A (from *L. majuscula*)

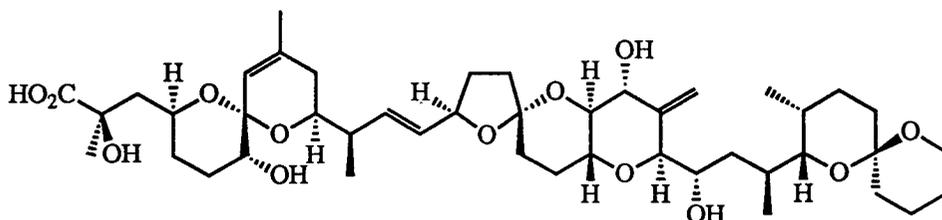
Fig. 4 - 6. Metabolites of marine blue-green algae.



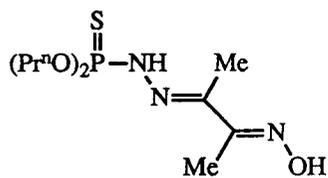
saxitoxin (from *Gonyaulax* spp.)



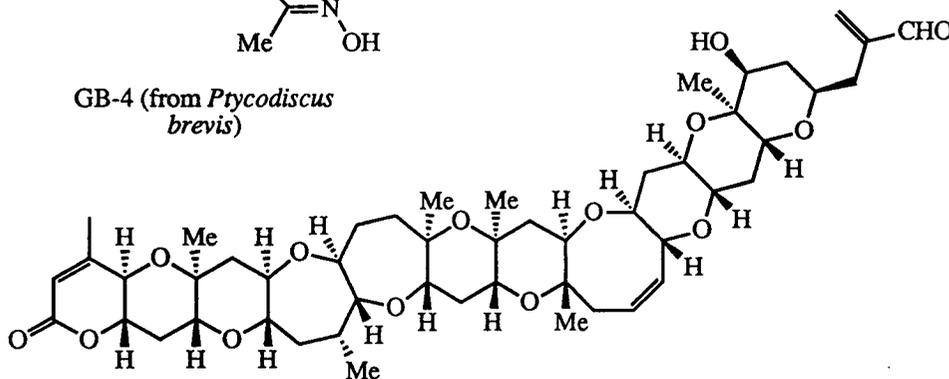
amphidinolide A (from *Amphidinium* sp.)



okadaic acid (from *Prorocentrum lima*)



GB-4 (from *Ptycodiscus brevis*)



brevetoxin B (from *Ptycodiscus brevis* syn. *Gymnodinium breve*)

Fig. 4 - 7. Metabolites of dinoflagellates.

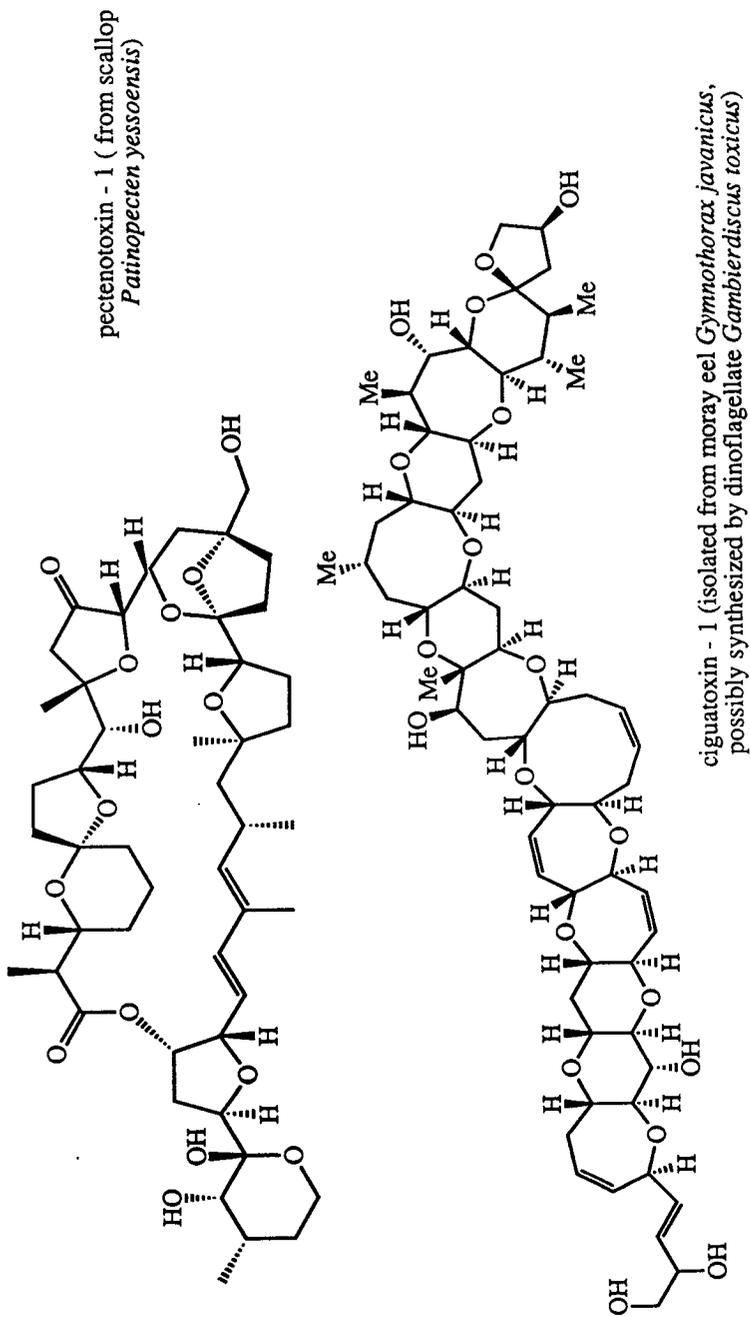


Fig. 4 - 8. Marine natural products suspected of dinoflagellate origin.

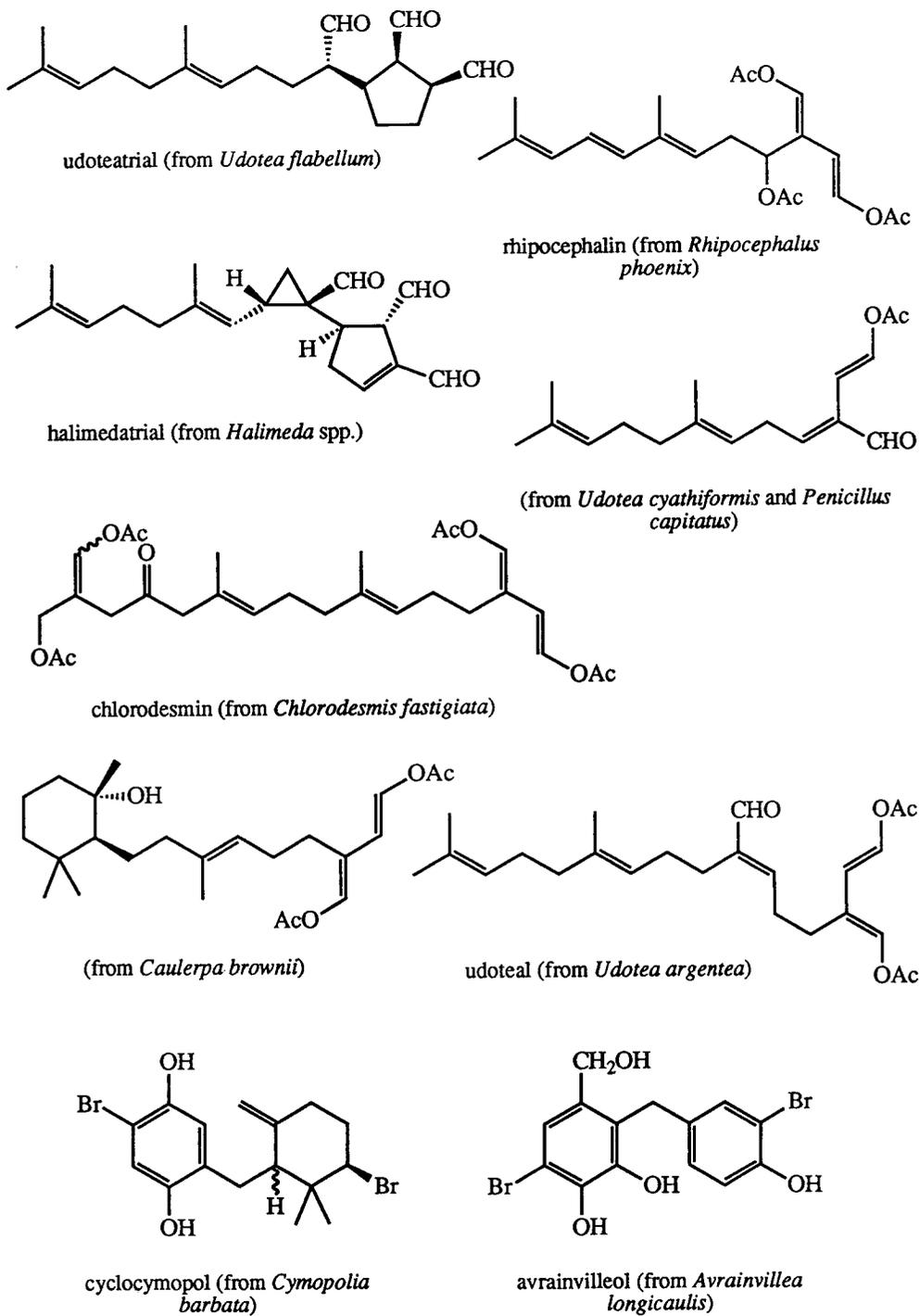
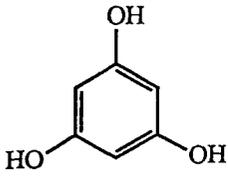
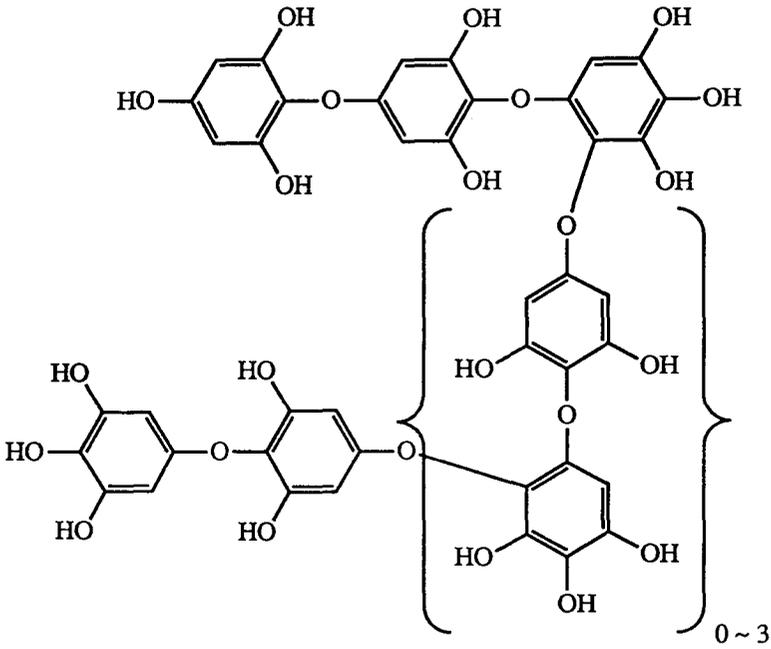
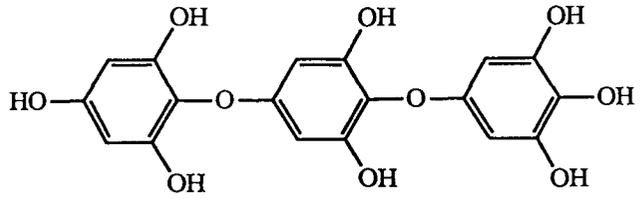


Fig. 4 - 9. Metabolites of green algae.



phloroglucinol



(isolated from *Bifurcaria bifurcata*, *Cystoseira baccata*, *Halidrys siliquosa*, *Laminaria ochroleuca* and *Sargassum muticum*)

Fig. 4 - 10. Examples of phlorotannins isolated from brown algae.

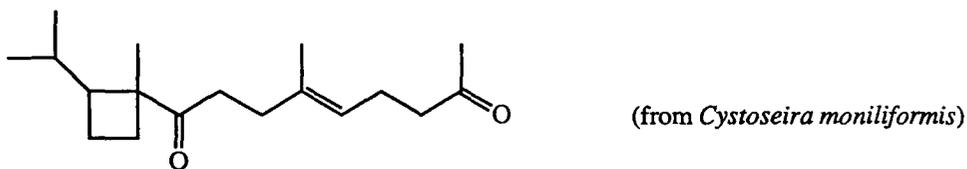
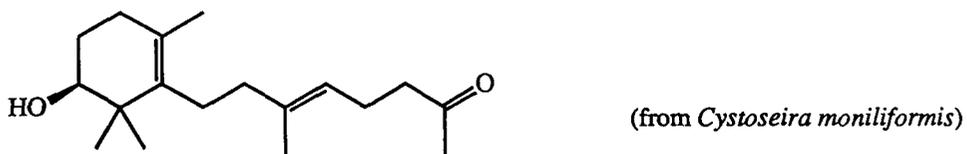
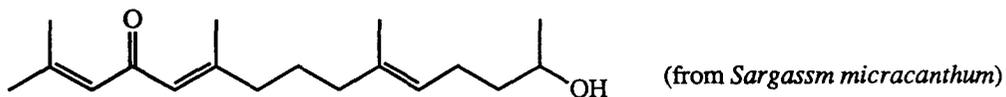
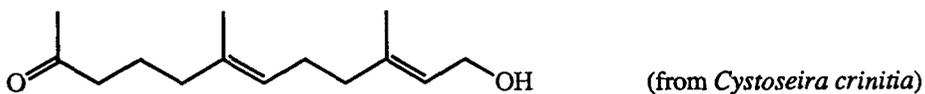
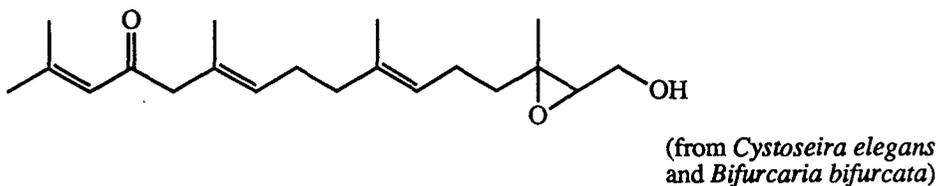
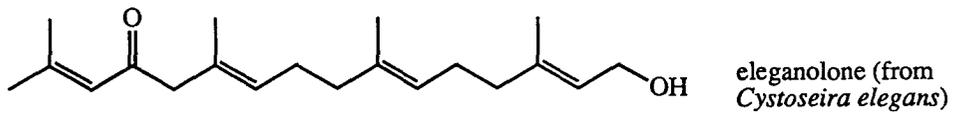
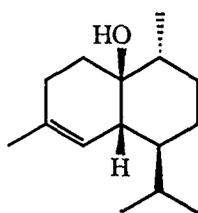
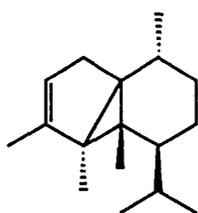


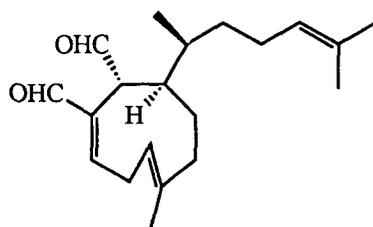
Fig. 4 - 11. Linear and monocyclic terpenoids isolated from brown algae.



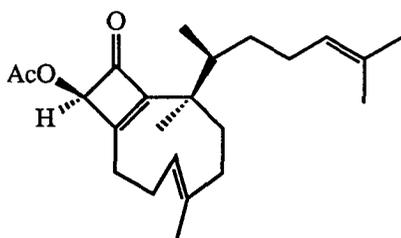
cubenol (from *Dilophus fasciola*)



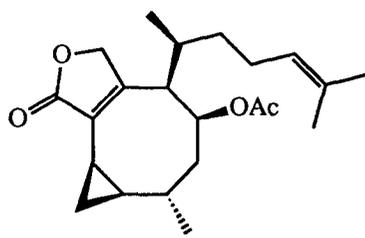
(-)- α -cubebene (from *Dictyopteris divaricata*)



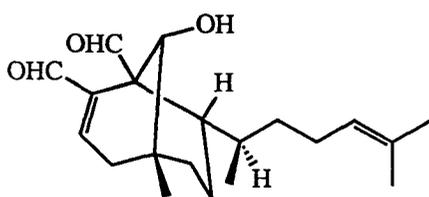
dictyotadiol (from *Dictyota crenulata* and *D. flabellata*)



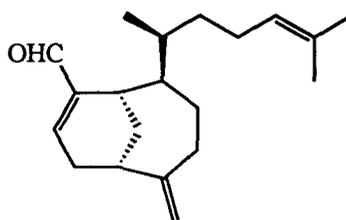
acetylcoriacenone (from *Pachydictyon coriaceum*)



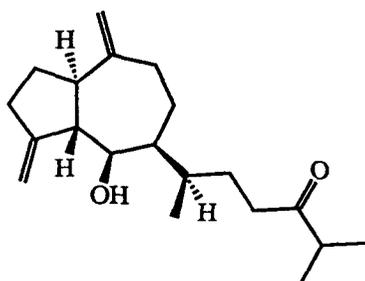
acetoxycrenulide (from *Dictyota crenulata*)



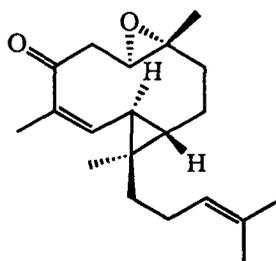
9-hydroxydictotoma-2,14-diene-19,20-dial
(from *Dictyota dichotoma*)



sanadaol (from *Pachydictyon coriaceum*)

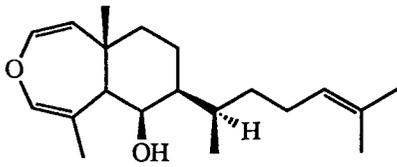


dictyone (from *Dictyota dichotoma*)

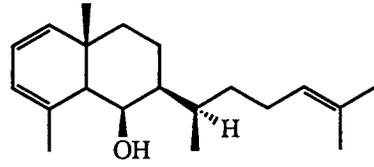


epoxidilophone (from *Dilophus prolificans*)

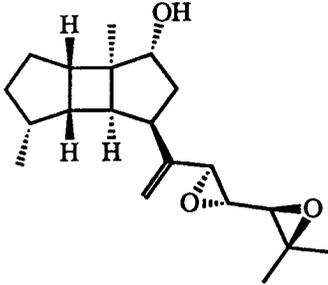
Fig. 4 - 12. Cyclic terpenoids isolated from brown algae.



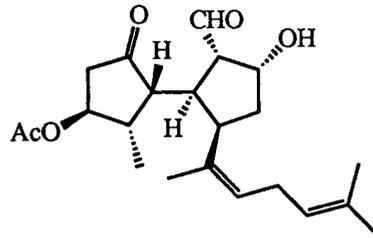
dictyoxepin (from *Dictyota acutiloba*)



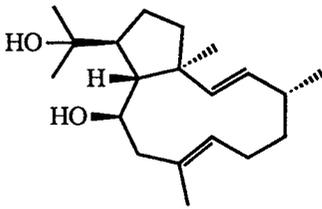
dictyolene (from *Dictyota acutiloba*)



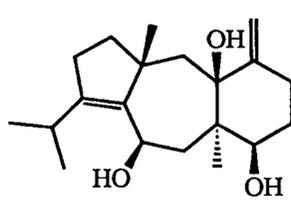
spatol (from *Spatoglossum schmittii*)



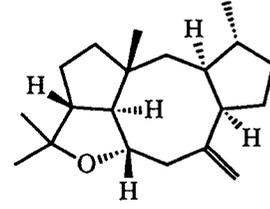
(from *Dilophus marginatus*)



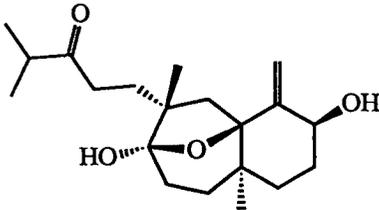
(from *Dictyota dichotoma* and *Glossopora galapagensis*)



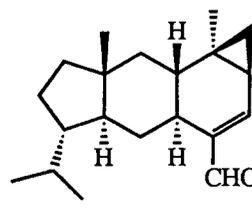
(from *Dictyota divaricata*)



epoxydictymene (from *Dictyota dichotoma*)

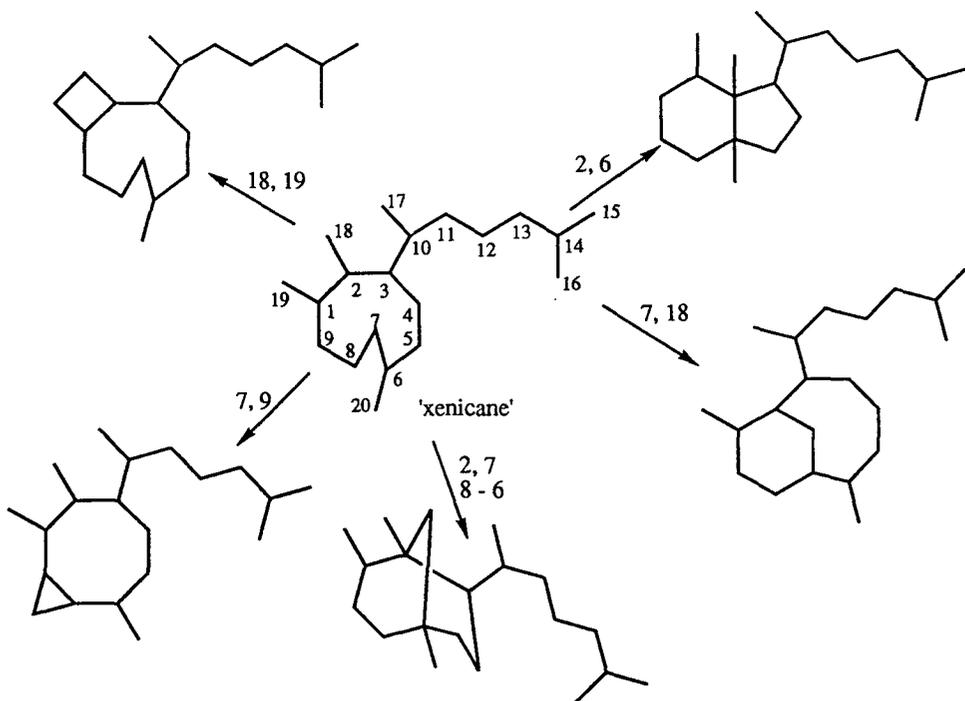


linearol (from *Dictyota linearis*)

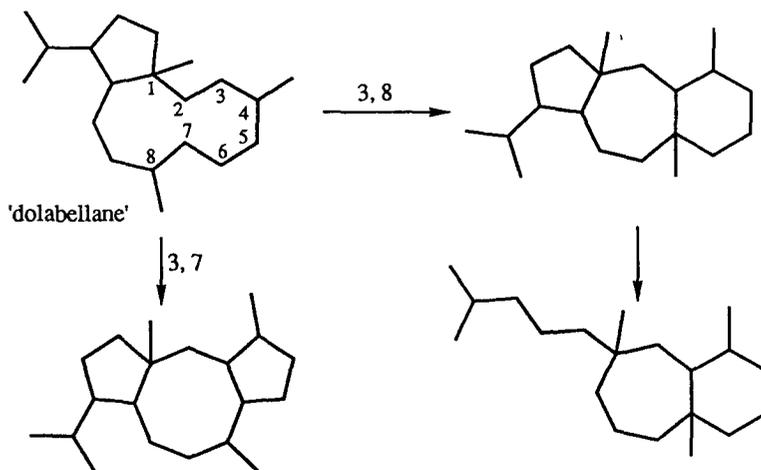


fasciola-7,18-dien-17-al
(from *Dilophus fasciola*)

Fig. 4 - 12. continued.

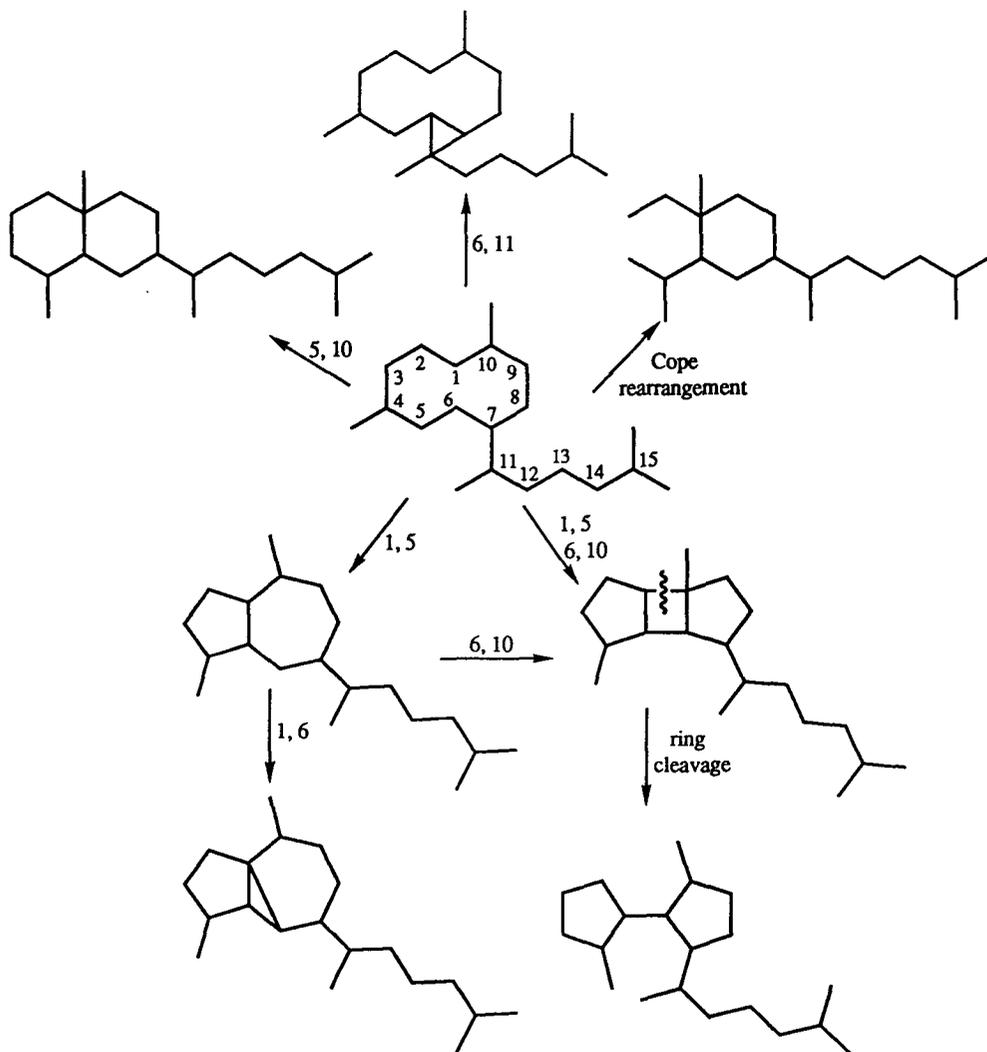


Scheme 1 The 'xenicane' group of diterpenoids from brown algae.



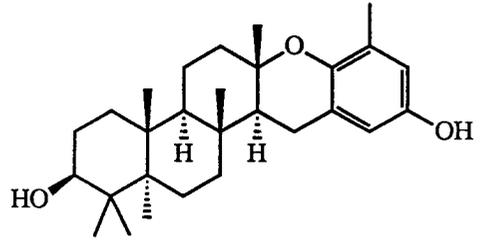
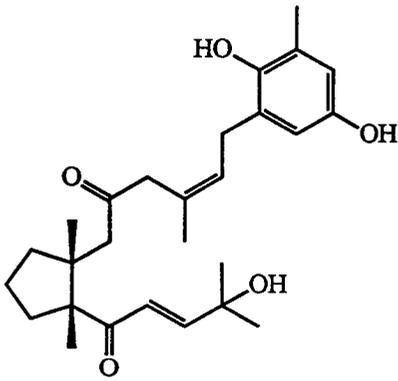
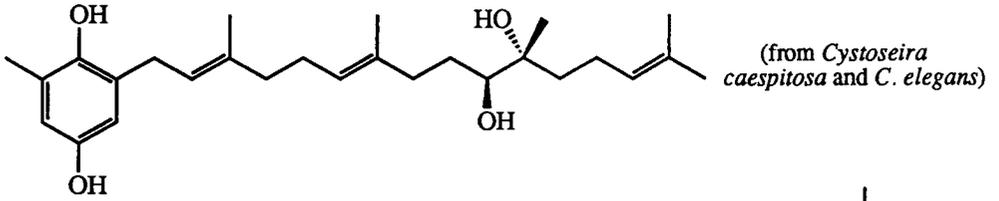
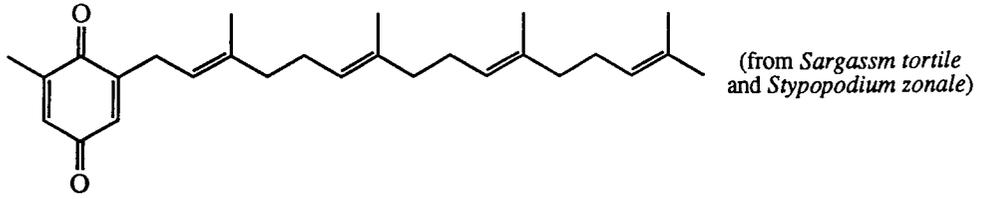
Scheme 2 The 'dolabellane' group of diterpenoids.

Fig. 4 - 13. Carbon skeletal groups of diterpenoids isolated from brown algae.



Scheme 3 'Extended sesquiterpene' group of diterpenoids.

Fig. 4 - 13. continued.



bifurcarenone (from *Bifurcaria galapagensis*)

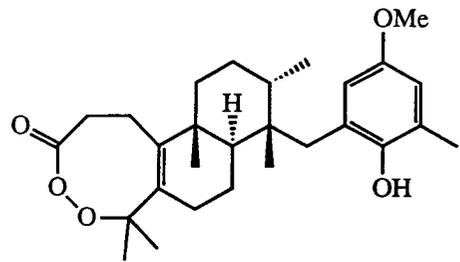
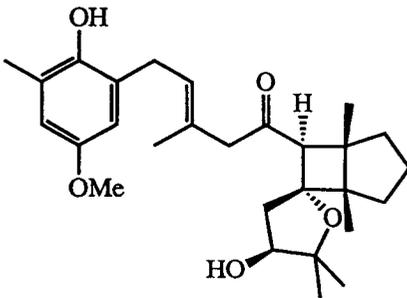
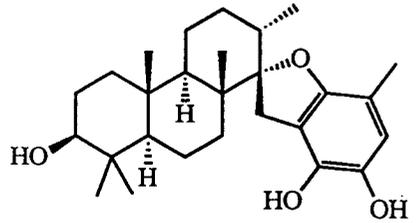
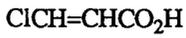
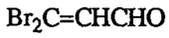
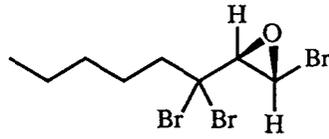


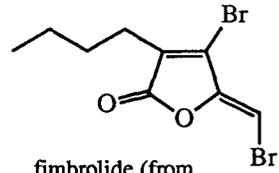
Fig. 4 - 14. Mixed biosynthetic products from brown algae.



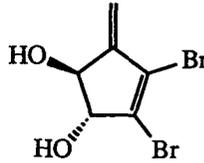
(from *Asparagopsis* spp.)



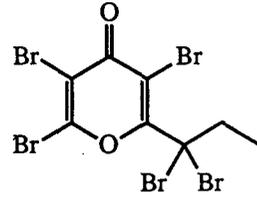
(from *Bonnemaisonia nootkana*)



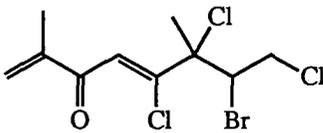
fimbrolide (from *Delisea fimbriata*)



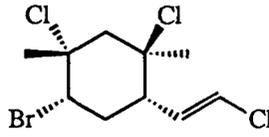
(from *Vidalia spiralis*)



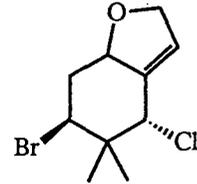
(from *Ptilonia australasica*)



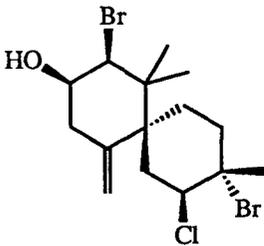
(from *Plocamium angustum*)



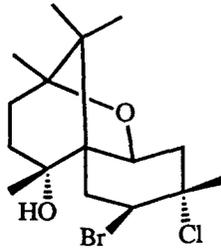
(from *Plocamium mertensii*)



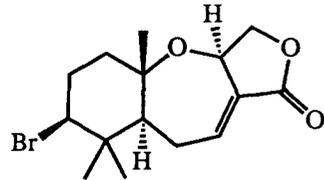
(from *Chondrococcus hornemanni*)



obtusol (from *Laurencia obtusa*)

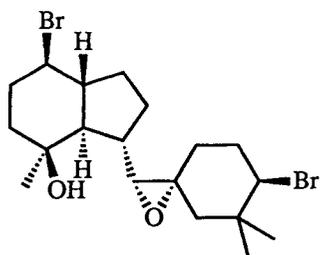


pacifenol (from *Laurencia niponica*)

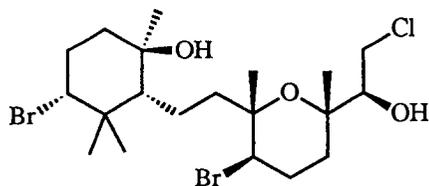


alypsisatin (from *Laurencia filiformis*)

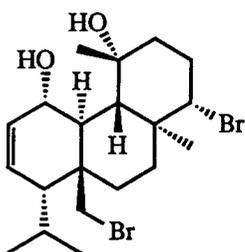
Fig. 4 - 15. Metabolites of red algae.



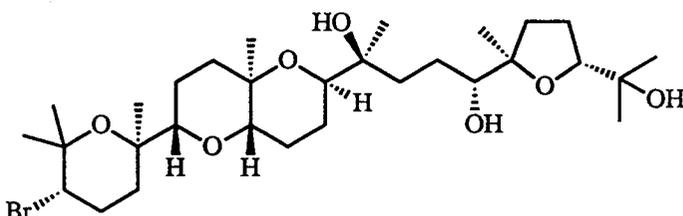
irieol A (from *Laurencia irieii*)



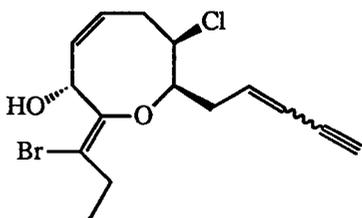
laurencianol (from *Laurencia obtusa*)



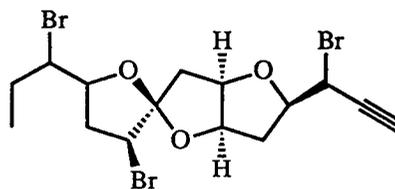
bromosphaerol (from *Sphaerococcus coronopifolius*)



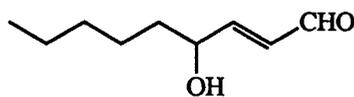
thysiferol (from *Laurencia thysifera*)



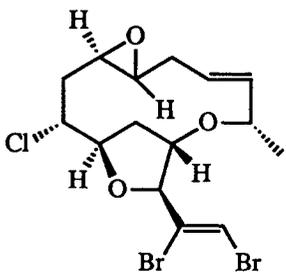
chondriol (from red algae *Laurencia* spp.)



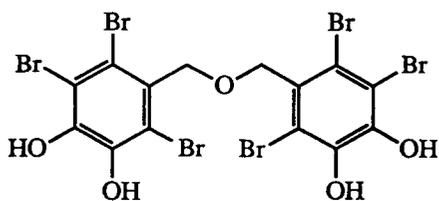
obtusin (from red alga *Laurencia obtusa*)



(from *Liagora farinosa*)

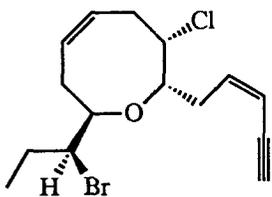


poitedione (from red alga *Laurencia poitei*)

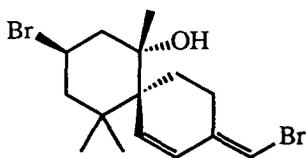


(from red alga *Symphocladia latiuscula*)

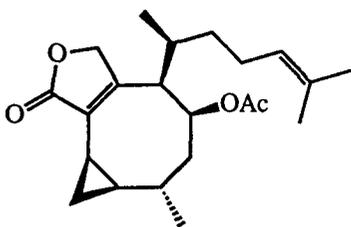
Fig. 4 - 15. continued.



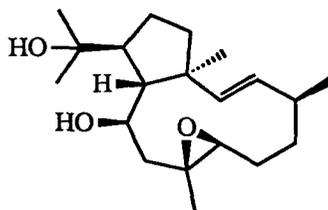
(from *Aplysia brasiliana*, metabolite of red alga *Laurencia obtusa*)



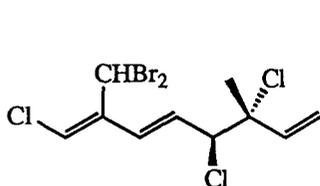
(from *Aplysia* spp., metabolite of *Laurencia majuscula*)



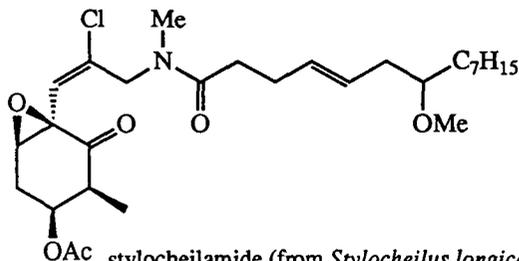
acetoxycrenulide (from *Aplysia vaccaria*, metabolite of *Dictyota crenulata*)



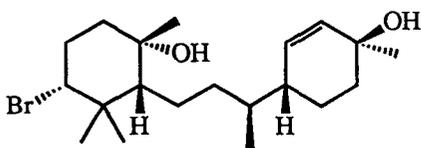
(from *Aplysia dactylomela*, metabolite of *Dictyota dichotoma*)



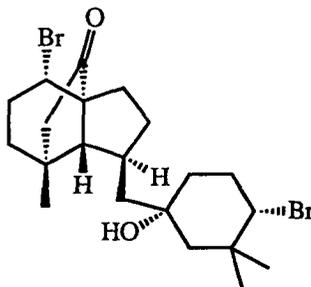
(from *Aplysia limacina*, metabolite of *Plocamium cartilagineum*)



stylocheilamide (from *Stylocheilus longicauda*, metabolites of blue-green alga *Lyngbya majuscula*)



(from *Aplysia dactylomela*, related to metabolites of *Laurencia obtusa*)



angasiol (from *Aplysia angasi*, related to metabolites of *Laurencia ireii*)

Fig. 4 - 16. Algal metabolites isolated from sea hares.

3. 해양 동물에서 추출된 천연물

지구상의 전 해역에는 무수한 종류의 해양 동물이 서식하고 있다. 이들의 대사 물질에 대한 연구는 해양 천연물 연구의 초기부터 큰 비중을 차지하여 현재까지 밝혀진 해양 천연물의 약 60%가 해양 동물에서 추출되었으며 강력한 생리 활성물질의 추출 가능성이 해양 식물에 비하여 상대적으로 높다고 인정되어 해양 동물이 해양 천연물 연구에서 차지하는 비중은 날이 갈수록 높아지고 있다(Ireland et al, 1988).

해양 천연물 연구는 해양 동물중 크게 6 종류에 집중되어 있다. 그들은 sponges, coelentrates, bryozoans, mollusks, tunicates 및 echinoderms이다. 이들중 sponges와 coelentrates가 신물질의 중요한 원천으로 오랜 기간 주목을 받고 있다.

해양 동물의 천연물 연구에 내재하는 어려움중의 하나는 이들은 근본적으로 포식자(predators)이므로 많은 경우에 해양 식물이나 다른 해양 동물등 그들이 취한 먹이의 천연물을 그대로 혹은 변형시켜 체내에 축적한다는 점이다. 이러한 먹이 사슬의 상관관계 및 그에 수반하는 화학적 방어(chemical defence)와 co-evolution은 화학 생태학의 핵심분야로 많은 학문적 흥미를 유발시키기는 하나 천연물 연구의 측면에서는 물질구조 규명의 어려움에 천연물의 실제 생산자를 규명해야 하는 또 하나의 어려움을 더해 주고 있다. 해양 동물의 각 종류별 천연물의 분포와 그 예를 살펴 보면 다음과 같다.

1) 해면 동물(sponges, Phylum Porifera)

해면은 다세포 동물중 가장 원시적인 생물이다. 이들은 열대에서 한대까지 전세계의 거의 모든 해역에 분포하고 있으며 종류 및 서식 환경의 다양함과 채집의 용이함으로 인하여 해양 천연물 연구의 초기부터 많은 주목을 끌어 왔다. 그 결과 현재까지 해

면에서 추출된 천연물은 전체 해양 천연물의 거의 30%를 차지하고 있으며 이는 단일 생물문으로서의 최대이다(Ireland et al, 1988; Faulkner, 1988)(Fig. 4-3).

해면에서 추출된 천연물은 그 구조 또한 지극히 다양하여 terpenoids, polyketides, amino acids, mixed biosynthetic products 등 모든 생합성의 전구 물질로부터 생성 가능한 천연물이 망라되어 있다. 수 백종 이상의 해면이 화학적으로 조사되어 왔고, 많은 경우 각 종에 따른 특이한 물질들이 추출되었으므로 여기에서 각각의 종의 천연물을 개별적으로 분석하는 것은 불가능하다. 또한 해면에 대한 분류체계가 확실하지 않아 여러 이론이 존재하고, 동일 표본에 대해서도 학자에 따라 목, 과 및 속을 달리하는 예가 적지 않으므로 생물의 종류별로 천연물을 특징짓는 것도 어려움이 많다.

뿐만 아니라 해면은 많은 경우에 다량의 착생 생물(epiphytes)이나 microalgae, bacteria 등을 체내에 다량으로 보유하고 있으므로(*Aplysina cavernicola*의 경우는 조직 부피의 38%가 bacteria) 추출된 물질이 해면의 고유한 대사물질인지 공생하는 미생물 혹은 미세조류의 대사 물질인가의 구분이 어렵다(Bergquist & Wells, 1983; Faulkner, 1984b). 대표적인 예로 가장 연구가 많이 된 해면의 일종인 *Dysidea*속의 경우를 보면 terpenoids, alkaloids, diphenyl ethers 등 구조적으로 연관이 전혀 없고 기원도 서로 상이한 물질들을 함께 보유하고 있는데 이들중 최소한 일부는 공생하는 광합성 생물에 의하여 합성된 것으로 추측되고 있다(Faulkner, 1984b; 1986). 또한 유명한 DSP toxin인 okadaic acid도 해면 *Halichondria okadai*에서 처음 추출되었으나 실제로는 dinoflagellate *Prorocentrum lima*의 대사 물질임이 규명되었다(Tachibana et al, 1981; Murata et al, 1982)(Fig. 4-17).

이러한 난점을 감안하고 현재까지의 연구 결과를 개략적으로 살펴 보면, 먼저 천연물 화학 연구는 해면의 여러 강종 주로 Desmospongiidae강에 대하여 집중적으로 이루어져 왔다.

해양 천연물중 매우 중요한 위치를 차지하는 terpenoids와 terpene part가 포함된 mixed biosynthetic products는 여러 종류의 해면에서 매우 다양한 탄소 골격의 형태로 추출되었으나 특히 Dictyoceratida와 Dendroceratida 의 두 목에서 집중적으로 추출되었다(Fig. 4-18). 그러나 *Axinella*, *Acanthella* 및 *Hymeniacydon*등 다른 목에 속하는 해면으로부터 isocyanide, isothiocyanates, formides등 nitrogen part가 terpene에 결합된 특이한 형태의 물질들이 다수 발견되었다(Fig. 4-19). Verongida목으로 부터는 다양한 형태의 alkaloids즉 nitrogen을 포함한 물질들이 추출되었는데 이들의 구조적인 특이성이 Dictyoceratida목의 한 과(*Verongiidae*)로 전통적으로 분류되었던 이 종류의 해면이 근래 독립된 목으로 분류하게된 주요 이유이다(Bergquist & Wells, 1983) (Fig. 4-20). Polyacetylenes은 여러 종류의 해면에 걸쳐서 추출되고 있다(Fig. 4-21).

해면동물에서는 다른 생물에서 찾아 보기 어려운 특이한 종류의 천연물이 다수 발견되었는데 이들은 소수의 속으로부터 집중적으로 추출되어 화학적으로 그들 속의 상징으로 여겨지고 화학적 분류의 지표로 이용되는 경우가 많다. 예를 들면 *Plakortis*, *Prianos* 및 *Sigmosceptrella* 속으로 부터는 cyclic peroxide나 그에 기원함이 명백한 물질들이 추출되었다(Fig. 4-22). 또한 *Petrosia*와 *Xestospongia*와 *Reniera*등에서는 천연물 중 그 예가 극히 드문 quinolizidine alkaloids 및 그와 구조상으로 유사한 물질들을 보유하고 있으며 *Algelas*, *Adocia* 속으로 부터 terpene과 adenine 혹은 guanidine이 결합된 매우 드문 형태의 mixed biosynthetic products가 많이 추출되었다(Fig. 4-23, 4-24). 이 밖에도 여러 종류의 해면으로부터 구조의 분석이 지극히 어려운 복잡하고 독특한 형태의 물질들이 많이 추출되었다 (Fig. 4-25).

2) 강장 동물(coelentrates, phylum Cnidaria)

강장 동물은 해양 천연물 연구에 있어서 해면 동물에 버금가는 중요성을 가지고 있으며 현재까지 구조가 결정된 해양 천연물중 약 25%가 이들로 부터 추출되었다. 그러나 기존의 연구 결과는 강장 동물에 있어서의 2차 대사물질의 분포나 그 종류가 지극히 편중되어 있음을 보여 준다. 먼저 천연물의 분포에 대해서 살펴 보면 강장동물문에 속하는 세 개의 강종 Hydrozoa(hydroids)와 Scyphozoa(jelly fishes)에서는 2차 대사물질이 아주 드물게 발견되고 Anthozoa강에 속하는 동물 특히 Alcyonacea(soft corals)와 Gorgonacea(gorgonians, sea whips and sea fans)목의 동물로 부터 천연물이 집중적으로(85% 이상) 추출 되었고 Zoanthida(zoanthid)목을 제외한 나머지 목으로부터는 단지 몇개의 속으로부터 흥미 있는 천연물이 소수 추출되었을 뿐이다 (Faulkner, 1984b).

강장 동물의 천연물은 그 분포가 편중되어 있을 뿐만 아니라 생물의 종류에 따른 대사물질의 종류도 매우 편중되어 있다. 즉 soft corals, gorgonians, sea pens (Pennatulacea목)의 천연물은 거의 대부분이 terpenoids 혹은 terpenoids part를 가진 mixed biosynthetic products이다(Ireland et al, 1988; Faulkner, 1984b). 이들의 terpenoids는 그 탄소골격이 지극히 다양하나 (1. 육상 천연물과 해양 천연물 참조), cembrane골격을 갖고 있는 diterpenoids 가 다수(>60%)를 차지하고 있다(Fig. 4-26).

반면 zoanthids와 stony corals에서 추출된 천연물은 거의 대부분이 alkaloids이며 이들중 zoanthid *Palythoa toxica*에서 추출된 palytoxin은 그 구조의 복잡함과 유례를 찾아 볼 수 없는 강력한 독성으로 유명하다(Faulkner, 1984b)(Fig. 4-27). 또한 hydroids 에서는 polyketides가 그리고 stolonifer에서는 terpenoids와 함께 여러 prostaglandins이 추출되었다. Sea anemones 에서도 최근 amino acids나 bases에서 기원한 물질들이 추출되었다(Fig. 4-28, 4-29).

3) 이끼 벌레류(bryozoans, phylum Bryozoa)

이끼 벌레류는 현재 지구상에 4000이상의 종이 생존하고 있어 현생동물의 문중 주된 종류중의 하나이다. 그러나 이들의 천연물에 대한 연구는 별로 활발하지 못하여 알려진 물질의 수도 50미만이다. 그 주된 이유는 이 종류의 동물이 단단한 기질의 표면에 얇게 늘어 붙어 군체를 형성하고 있기 때문에 화학적인 성분을 조사할 만큼 충분한 시료의 채취에 어려움이 많기 때문이다.

알려진 천연물은 monoterpenes이나 indoles, bipyroles, 혹은 isoprene unit가 indole에 결합된 mixed biosynthetic products등 크기가 작은 물질들이 다수를 점하고 있다(Faulkner, 1984b; 1986; 1988). 그러나 최근에는 강력한 생리활성도를 가진 macrocyclic lactone인 bryostatins등 중요한 물질들이 계속 발견되어 이 종류의 생물에 대한 천연물 화학적 관심이 증가하고 있다(Fig. 4-30). Bryozoans에 대한 연구에 빈번히 부딪치는 문제점은 bryostatins등 이들동물에서 발견된 생리 활성 물질들이 일반적으로 그 농도가 매우 낮은데(1 ton의 시료에서 수 mg 내지는 그 이하) 그 이유는 이들 천연물이 이끼 벌레에 의하여 생합성 된 것이 아니고 공생하는 bacteria에 의하여 합성된 것으로 추측되나 아직 직접적인 증거는 발견되지 않고 있다(Pettit & Fenical, personal comm).

4) 연체 동물(mollusks, phylum Mollusca)

연체 동물은 현존하는 해양 생물중 그 종류가 가장 다양하여 알려진 종의 수가 10 십만을 상회하고 있다. 연체 동물에 대한 천연물 화학 연구는 이 문에 속하는 여러 강 중에서 Gastropoda강 그 중 특히 Opisthobranchia와 Plumonata 아강에 집중되어 있다.

이들로부터 추출된 천연물의 수는 수백을 헤아리나 그 중 다수는 이들 동물이 생합성한 것이 아니고 먹이의 대사 물질이 그대로 혹은 변형된 형태로 체내에 축적된 것이다. 즉 sea hares(Anaspidea 목)은 해조류를 그리고 nudibranchs와 dorid nudibranchs(Nudibranchia목)은 해면을 주로 섭취하므로 이들의 대사물질을 많이 축적하여 자신의 화학적 방어에 이용하고 있다(2. 해양 식물의 천연물 참조).

연체 동물은 먹이로부터 획득한 물질이외에도 상당수의 천연물을 생합성 하여 보유하고 있는데 이들의 구조를 살펴 보면 Opisthobranchia 아강의 Nudibranchia 목의 생물은 terpenoids, 그리고 Sacoglossa목과 Pulmonata 아강의 생물은 polypropionates가 거의 전부를 차지하고 있다(Fig. 4-31, 4-32). 그 외에도 연체 동물로 부터는 대단히 흥미로운 물질들이 상당수 발견되었는데 opisthobranch *Navanax inermis*로부터 alarm pheromones인 navenones이 추출되었는데 이들은 해양 동물에서 발견된 유일한 pheromones이다(Fenical et al, 1979; Sleeper et al, 1980). 또한 sea hare *Dolabella auricularia*에서는 지금까지 발견된 항암제중 가장 강력한 dolastatins가 추출되었다(Pettit et al, 1987a; 1987b). Ivory shell *Babylonia japonica*에서 추출된 surugatoxins은 bacteria의 대사물질로 추측되고 있다(Kosuge et al, 1972; Faulkner personal comm.)(Fig. 4-33).

5) 원색 동물(tunicates, phylum Chordata, class Ascidiacea)

원색 동물은 독립 혹은 군체를 이루어 단단한 물체에 부착하여 사는 생물이다. 원색 동물에서 추출된 대사 물질은 80 미만으로 양적인 면에서 해양 천연물중 그리 중요한 위치를 차지하지는 않으나 항암 혹은 기타의 강력한 생리 활성도를 가진 물질들이 계속적으로 발견되어 최근에는 천연물 화학 연구에 있어서 해양 동물중 가장 주목을 받는 생물중의 하나이다.

원색 동물의 천연물은 거의 대다수가 amino acids에서 기원한 물질들로서 indoles, β -carbolines 등의 방향족 화합물이거나, cyclic peptides, amines 혹은 guanidines 등이고 terpenoids, polyketides, mixed biosynthetic products 등 다른 해양 생물에서 다량으로 추출되는 물질들은 매우 드물다(Faulkner, 1984b)(Fig. 4-34). 원색 동물에서 추출된 천연물중 강력한 생리 활성도로 인하여 의약품으로서의 개발 가능성이 크거나 이미 개발중인 물질들이 적지 않은데 *Trididemnum*속에서 추출된 didemnins, *Eudistoma olivaceum*에서 추출된 eudistomins 등이 대표적인 예이고 최근 그 구조가 규명된 *Diazona chinensis*의 대사 물질인 diazonamides 또한 매우 주목을 받고 있다(Rinehart et al, 1981b; Kobayashi et al, 1984; Lindquist, 1989)(Fig. 4-35)

6) 극피 동물(echinoderms, phylum Echinodermata)

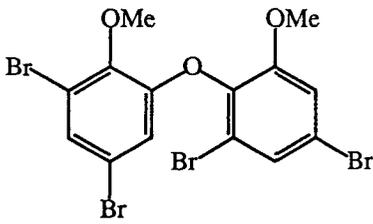
극피 동물의 천연물에 대한 연구는 불가사리(Stelleroidea강, Asteroidea 아강)와 해삼류(Holothuroidea 아강)에 집중되어 왔다. 극피 동물의 대사 물질은 100 여 가지가 알려져 있다. 특이한 점은 이들 천연물의 거의 대부분이 생리 활성도가 강한 수용성 saponins이라는 점이다(Faulkner, 1984b)(Fig. 4-36).

Steroids의 탄소골격에 oligosaccharides가 sulfate 혹은 ether linkage로 결합된 이들 saponins은 대부분의 다른 해양 천연물과는 달리 수용성이고 분리 하는데 특수한 장비가 필요하여 극피 동물의 천연물에 대한 연구는 전세계에서 단지 수 개의 전문 연구진만 중점적으로 연구하는, 해양 천연물 화학에서 반 독립적인 위치를 차지하고 있다. Saponins을 제외한 극피 동물의 대사 물질은 그 수와 종류가 지극히 빈약하여 몇 가지 pigments가 보고된 정도이다. 그러나, 최근 강력한 항암제이고 화학 생태학적 측면에서 중요성이 큰 isoquinoline계 천연물인 imbricatine이 불가사리 *Dermasterias imbricata*에서 발견되어 주목을 받고 있으며 생태학적 자료에 기초를 둔 해양 천연물

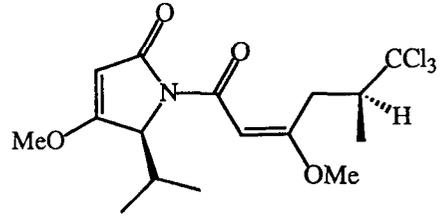
화학 연구가 성공한 대표적인 예로 인정받고 있다(Pathirana & Anderson, 1986)(Fig. 4-36).

7) 기타의 해양 생물

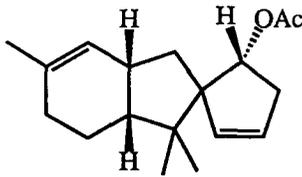
상기 여섯 종류의 생물을 제외한 기타의 해양 척추 및 무척추 동물에서도 천연물이 소수 발견되었으나 자료가 적고 분산되어 구조상의 특징이나 공통점을 찾을 수 없다. 다만 몇 가지 주목을 끈 예를 들면 sole *Pardachirus pavoninus* 에서 발견된 ichthyotoxins인 pavoninins과 boxfish *Ostracion immaculatus*의 pahutoxins등이다 (Tachibana et al, 1984; 1985; Fusetani & Hashimoto, 1987) (Fig. 4-37).



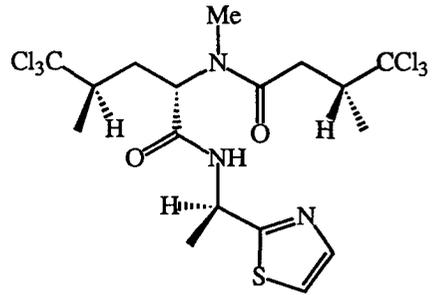
(from *Dysidea herbacea* and *Carteriospongia foliascens*)



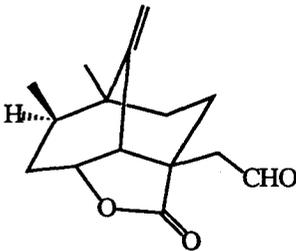
dysidin (from *Dysidea herbacea*)



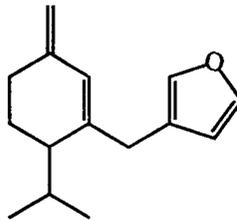
spirodysin (from *Dysidea herbacea*)



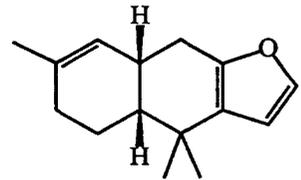
isodysidenin (from *Dysidea herbacea*)



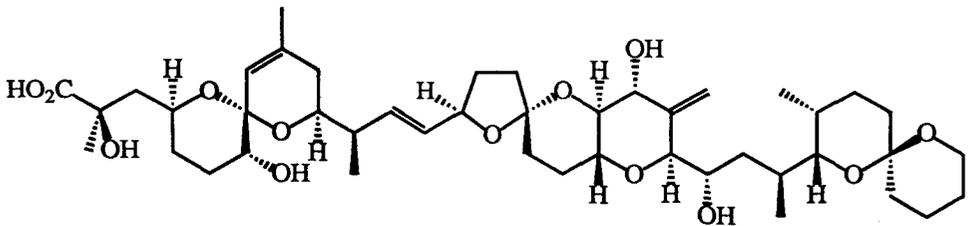
upial (from *Dysidea fragilis*)



penlanfuran (from *Dysidea fragilis*)



furodysinin (from *Dysidea etheria*)



okadaic acid (from sponge *Halichondria* spp., metabolite of dinoflagellate *Prorocentrum lima*)

Fig. 4 - 17. Sponge metabolites suspected of true origin.

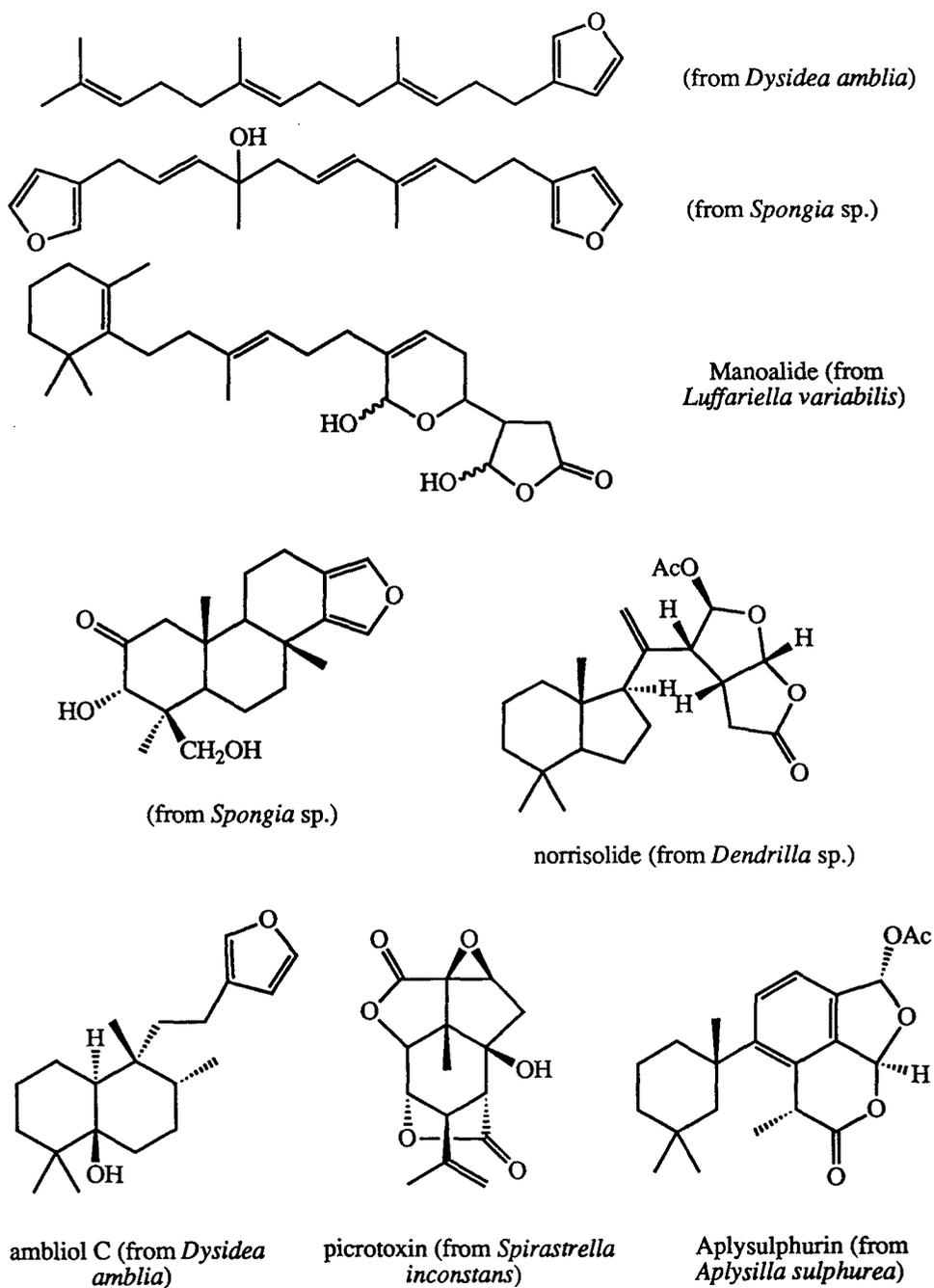
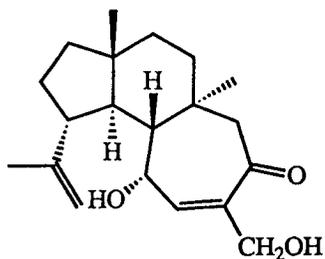
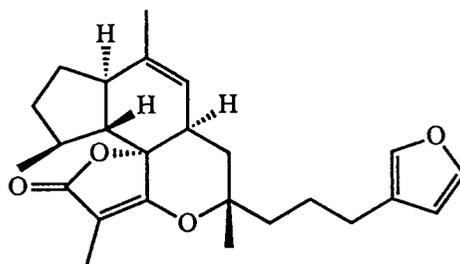


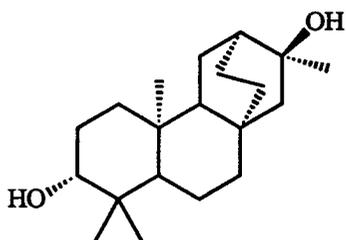
Fig. 4 - 18. Terpenoids and structurally related mixed biosynthetic products from sponges.



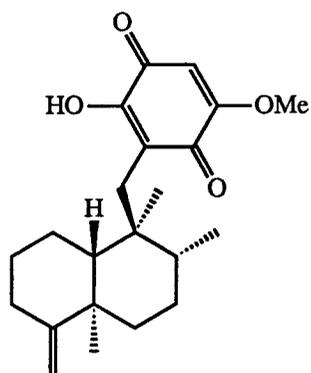
(from *Higginsia* sp.)



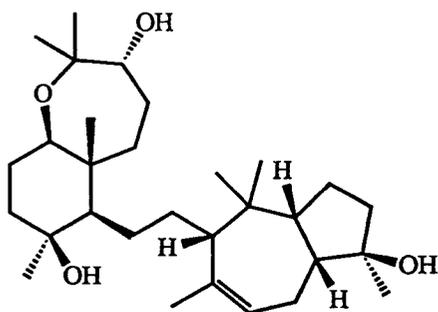
wistarin (from *Ircinia wistarii*)



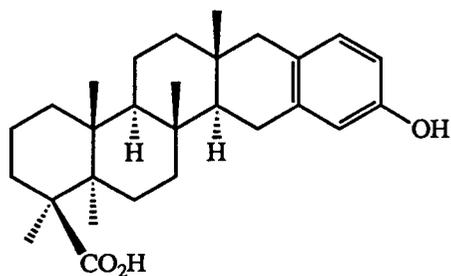
atisanediol (from *Tedania ignis*)



ilimaquinone (from *Hippospongia metachromia*)

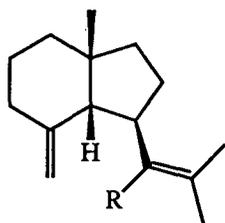


sipholenol A (from *Siphonochalina siphonella*)

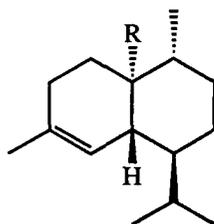


stronglylophorine 2 (from *Strongylophora durissima*)

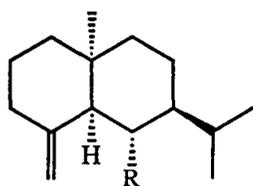
Fig. 4 - 18. continued.



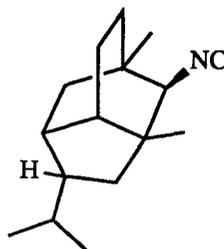
R = -NC, -NCS, -NHCHO
(from *Axinella cannabina*)



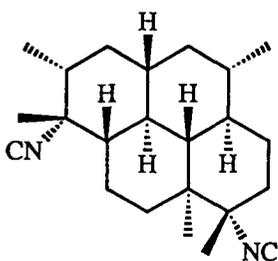
R = -NC, -NCS, -NHCHO
(from *Axinella cannabina*)



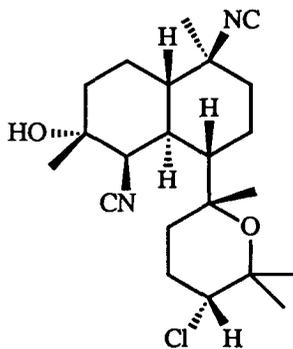
R = -NC, -NCS, -NHCHO
(from *Acanthella acuta*)



2-isocyanopupukeanane
(from *Hymeniacydon* sp.)



(from *Adocia* sp.)



Kalihinol A (from *Acanthella* sp.)

Fig. 4 - 19. Terpene isocyanides, isothiocyanates and foramides from sponges.

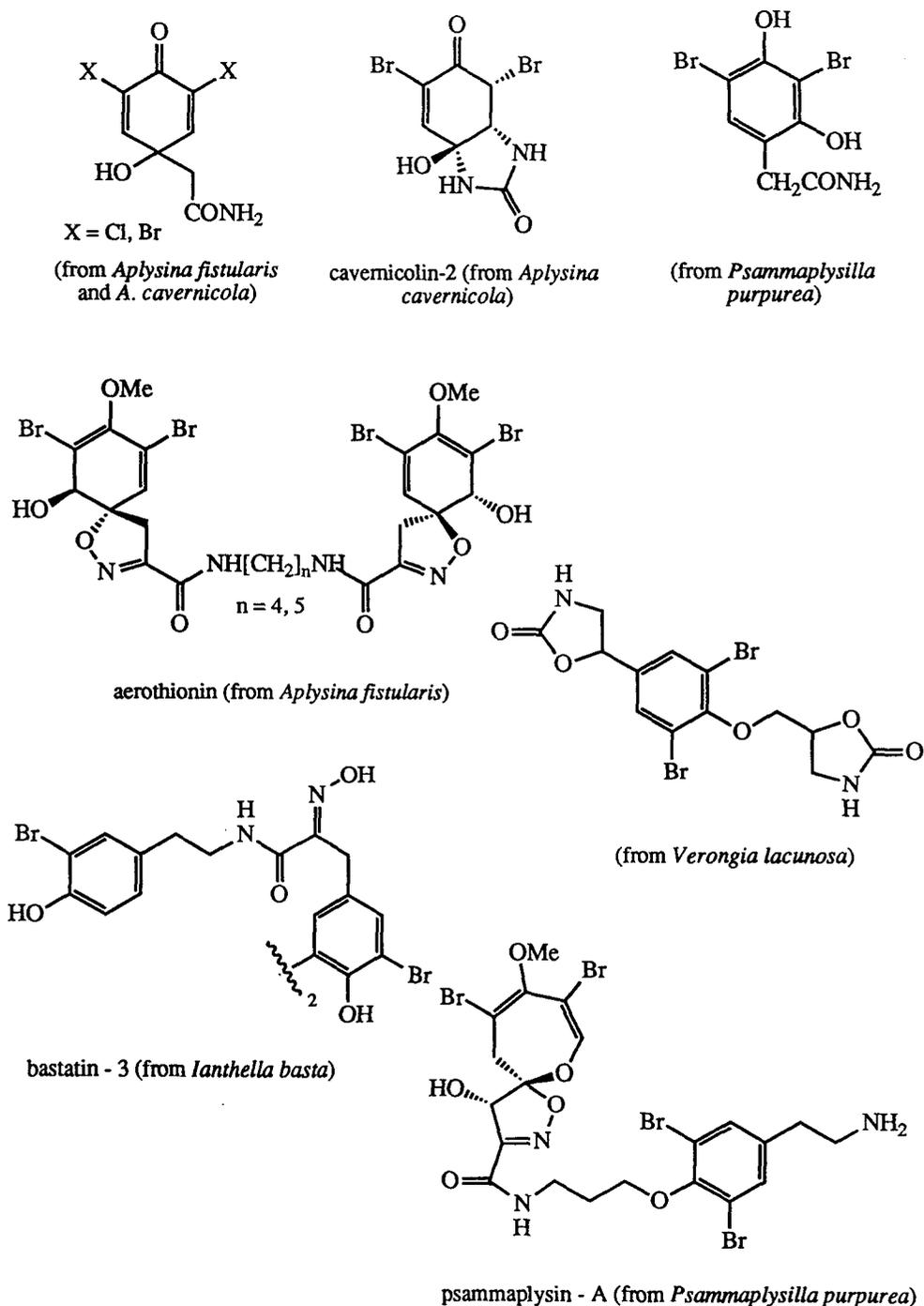


Fig. 4 - 20. Tyrosine derived metabolites of sponges of the order Verongida.

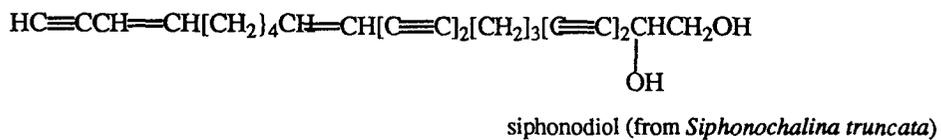
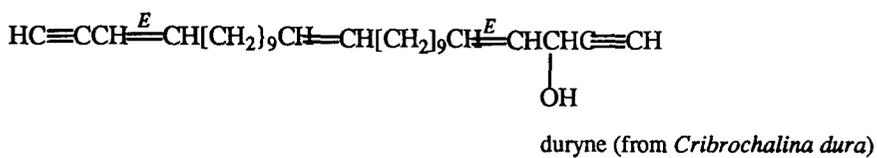
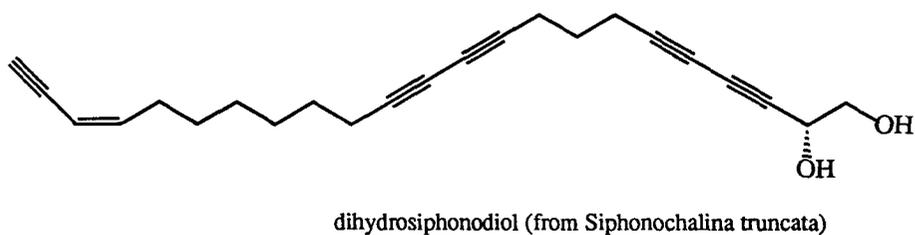
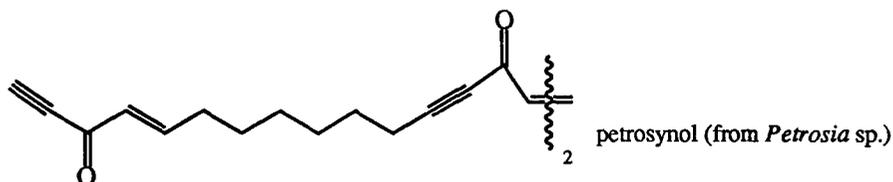
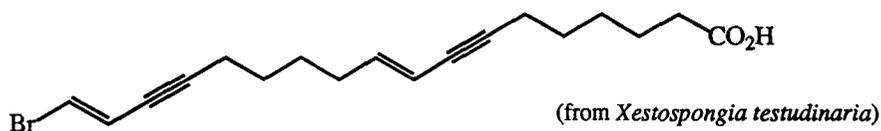
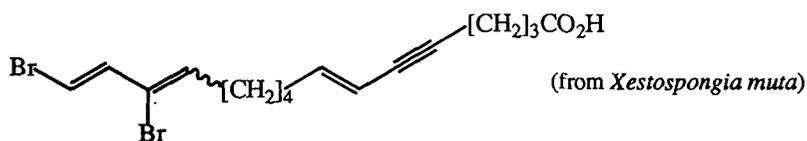
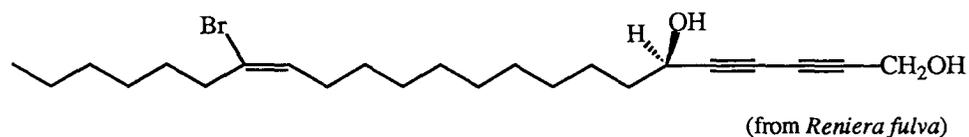
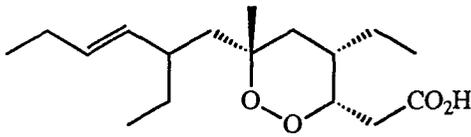
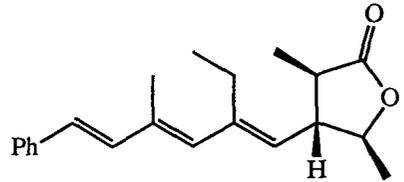


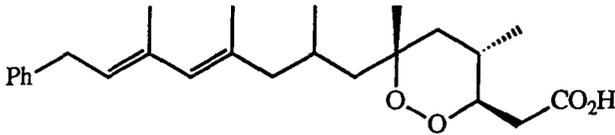
Fig. 4 - 21. Acetylenic metabolites of sponges.



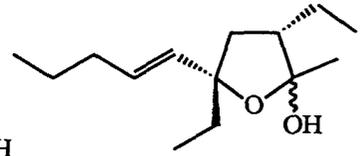
plakortic acid (from *Plakortis zygompha*)



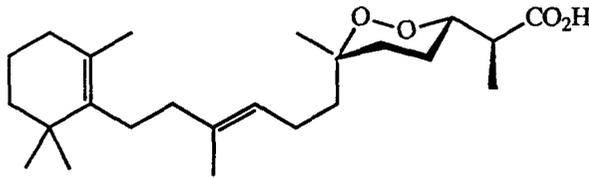
(from *Plakortis halichondrioides*)



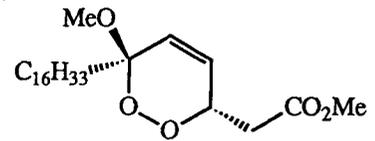
(from *Plakortis* sp.)



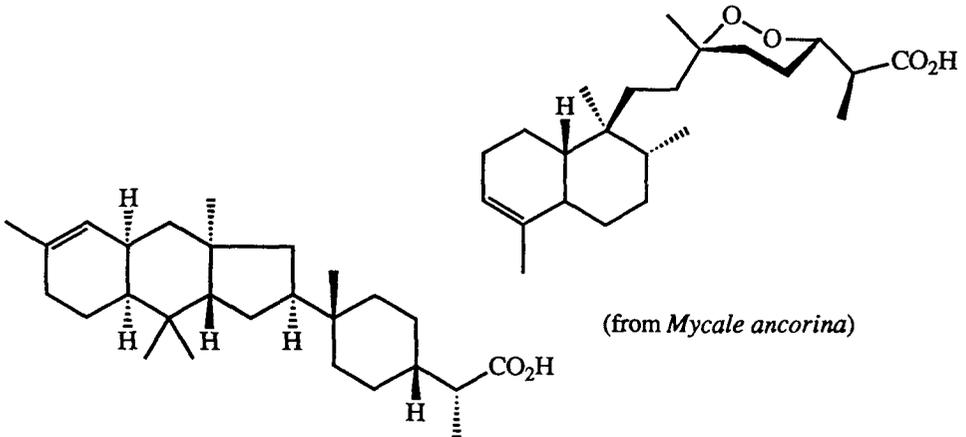
(from *Chondrosia collectrix*)



(from *Latrunculia* sp.)

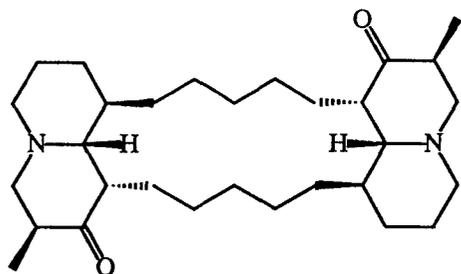


chondrillin (from *Chondrilla* sp.)

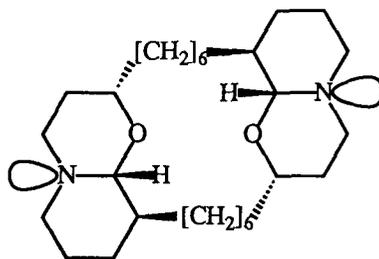


trunculin B (from *Latrunculia brevis*)

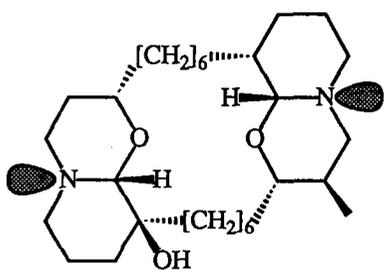
Fig. 4 - 22. Cyclic peroxides and related metabolites of sponges.



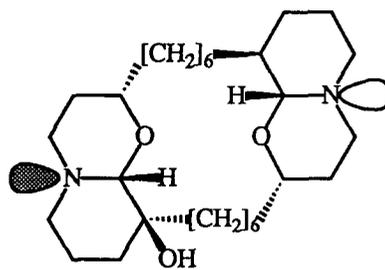
petrosin (from *Petrosia seriata*)



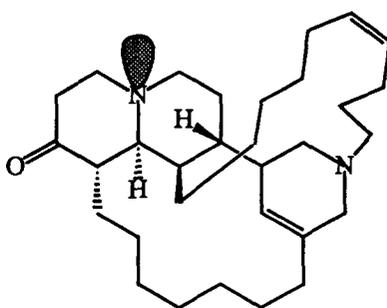
xestospongins B (from *Xestospongia exigua*)



xestospongins C (from *Xestospongia exigua*)

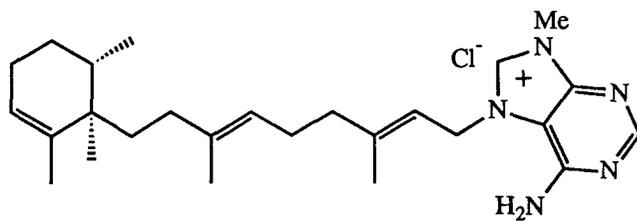


xestospongins D (from *Xestospongia exigua*)

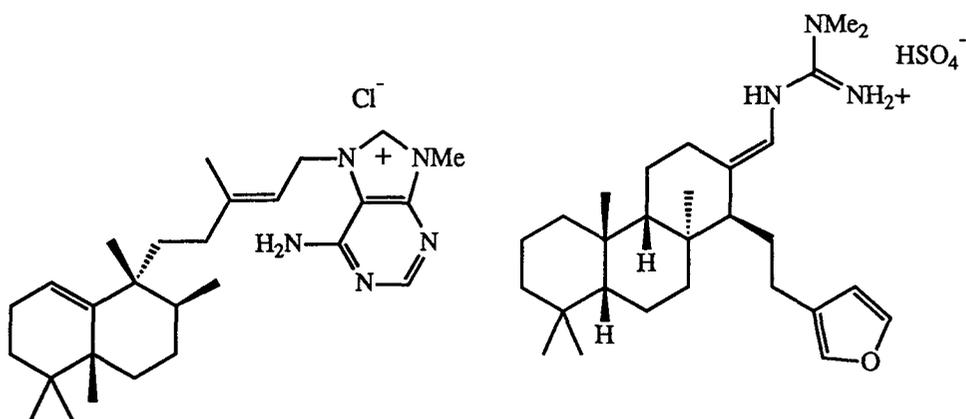


sarain - 1 (from *Reniera sarai*)

Fig. 4 - 23. Quinolizidine alkaloids from sponges.

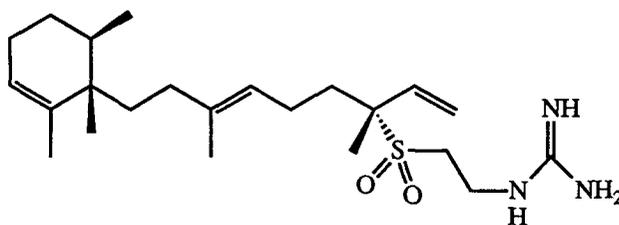


ageline A (from *Agelas* sp.)



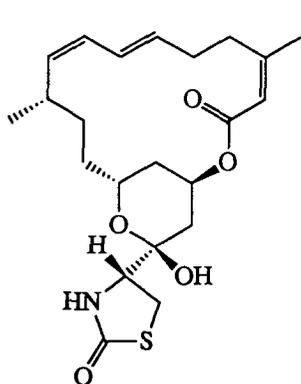
agelasine C (from *Agelas nakamurai*)

suvanine (from *Ircinia* sp.)

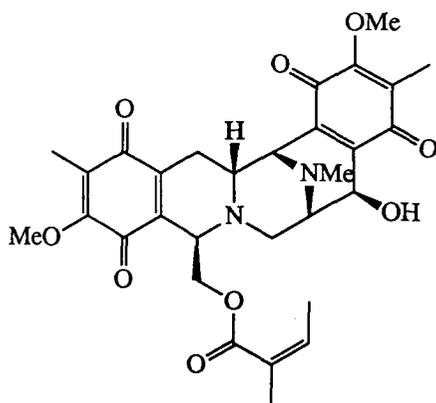


agelasidine B (from *Agelas nakamurai*)

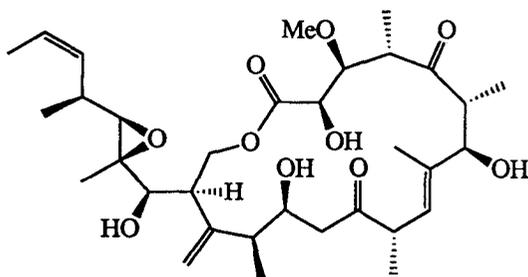
Fig. 4 - 24. Adenine or guanidine derivatives of terpenoids isolated from sponges.



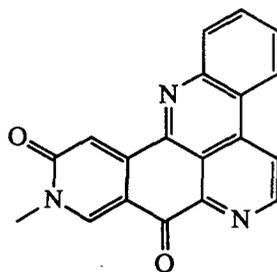
latrunculin A (from *Latrunculia
magnifica*)



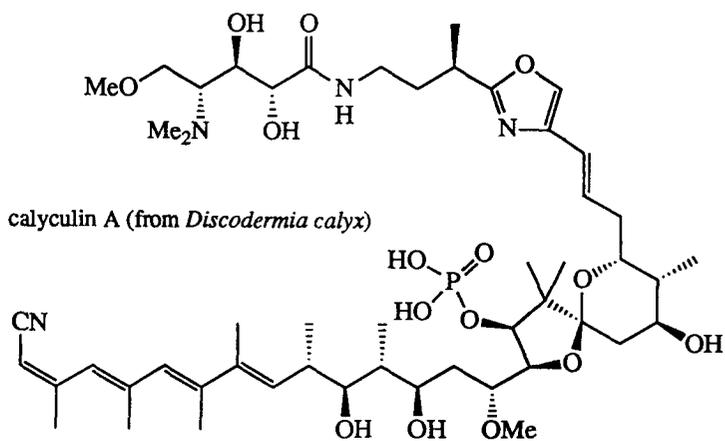
renieramycin A (from *Reniera* sp.)



tedanolide (from *Tedania ignis*)



amphimedine (from *Amphimedon* sp.)



calyculin A (from *Discodermia calyx*)

Fig. 4 - 25. Unusual metabolites of sponges.

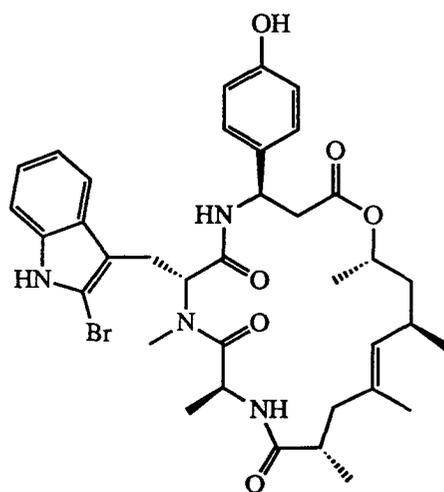
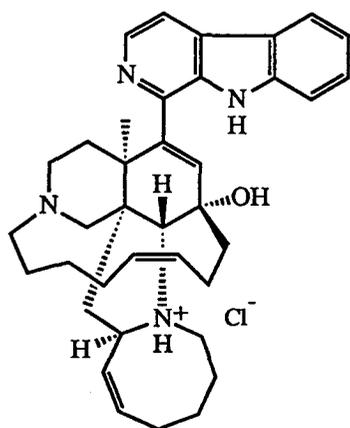
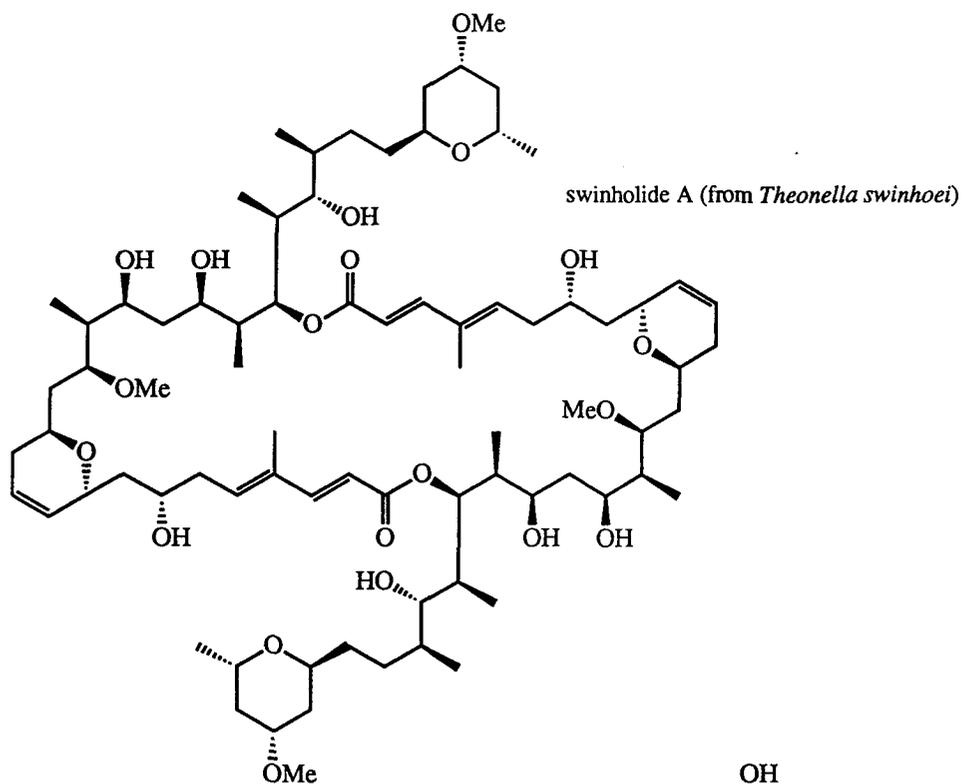
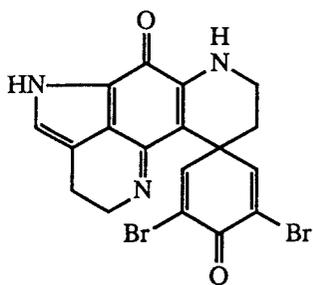
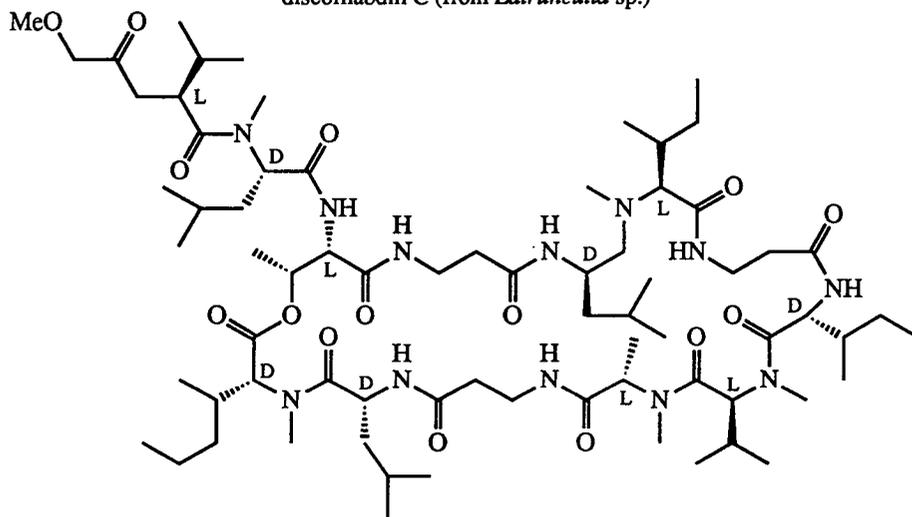


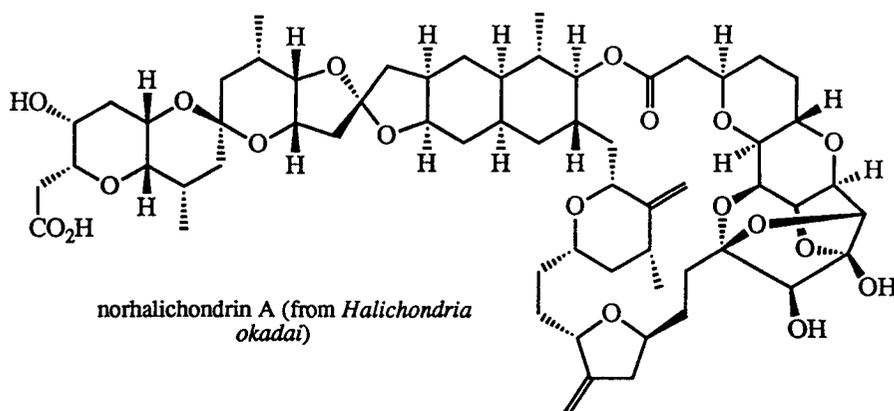
Fig. 4 - 25. continued.



discorhabdin C (from *Latrunculia* sp.)



theonellapeptolide Id (from *Theonella* sp.)



norhalichondrin A (from *Halichondria okadae*)

Fig. 4 - 25. continued.

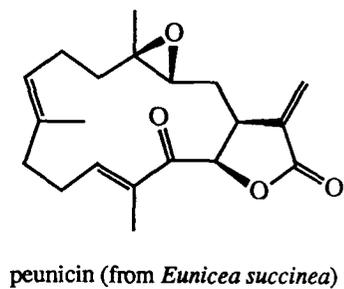
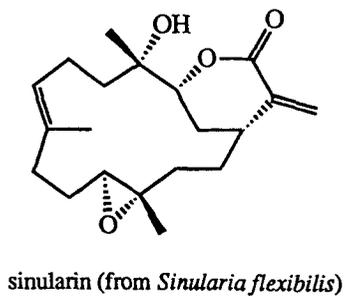
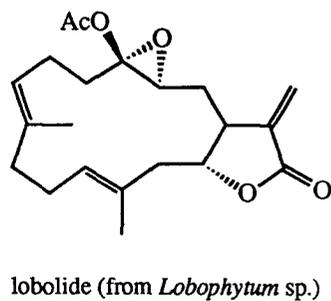
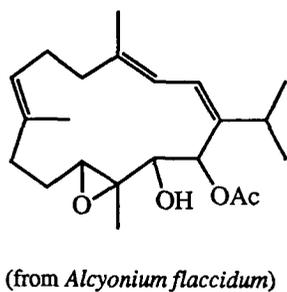
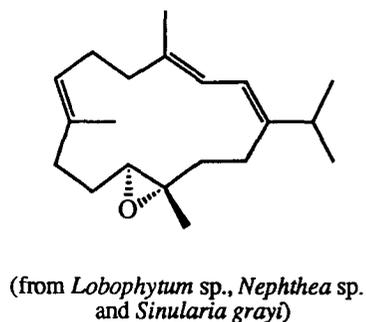
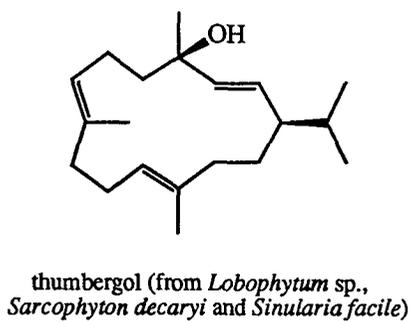
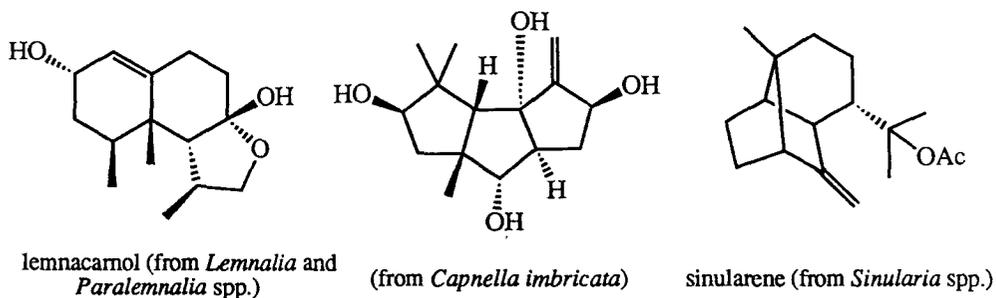
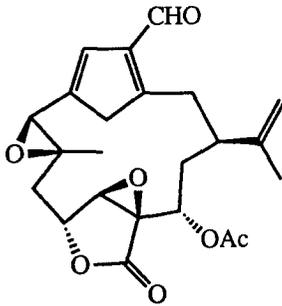
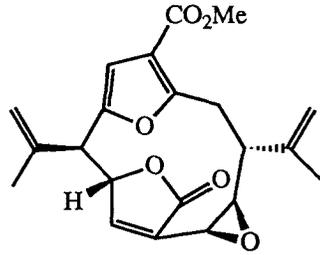


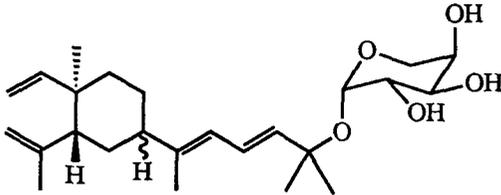
Fig. 4 - 26. Metabolites of coelentrates of the orders Alcyonacea (soft corals) and Gorgonacea (sea whips and sea fans).



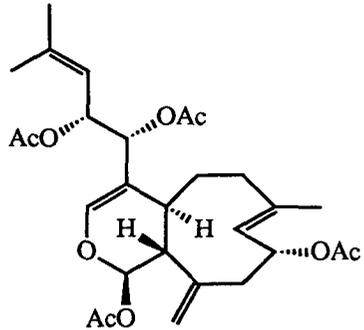
lophotoxin (from *Lophogorgia* spp.)



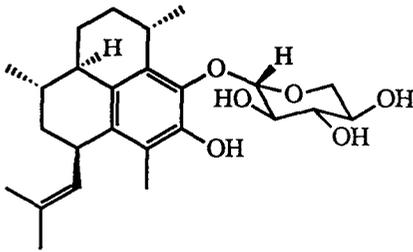
pseudopterolide (from *Pseudoptero-
gorgia acerosa*)



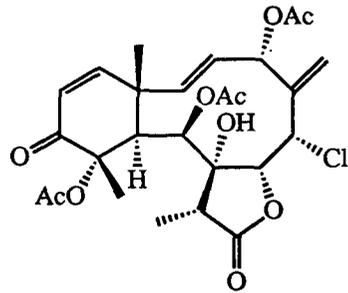
fuscoid B (from *Eunicea fusca*)



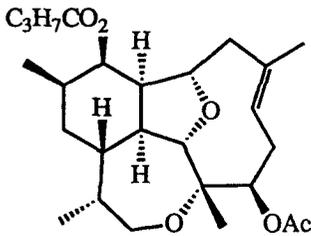
xenicin (from *Xenia elongata*)



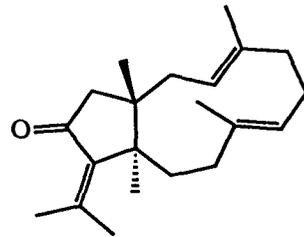
Pseudoperosin A (*Pseudoptero-
gorgia elisabethae*)



erythrolide B (from *Erythropodium
caribaeorum*)

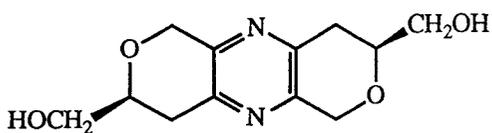


asbestinin -1 (from *Briareum
asbestinum*)

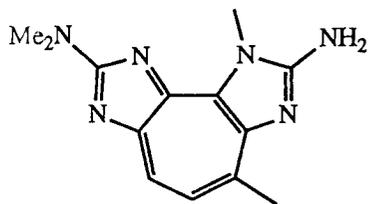


(from *Eunicea laciniata*)

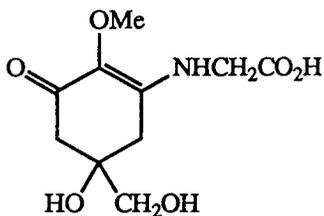
Fig. 4 - 26. continued.



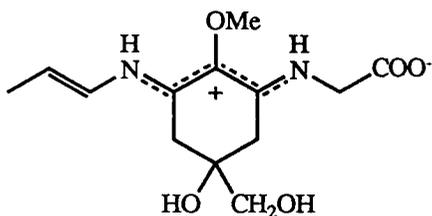
palythazine (from *Palythoa tuberculosa*)



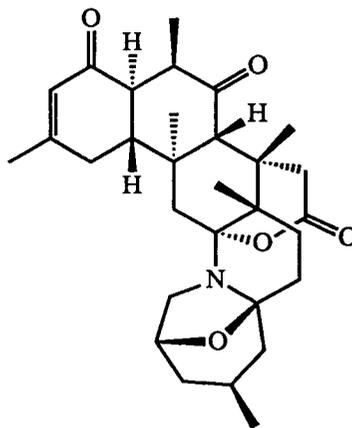
pseudozoanthin (from *Gerardia* sp.)



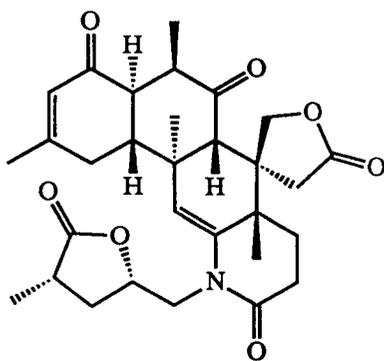
mycosporine-Gly (from *Palythoa tuberculosa*)



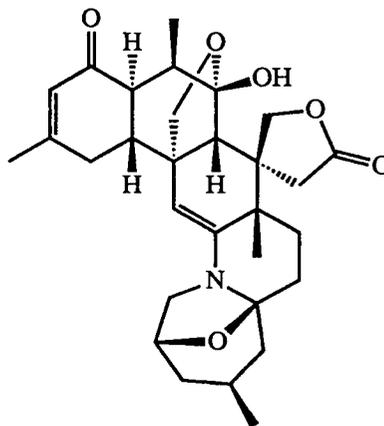
palythene (from *Palythoa tuberculosa*)



zoanthamine (from *Zoanthus* sp.)



zoanthamide (from *Zoanthus* sp.)



zoanthenamine (from *Zoanthus* sp.)

Fig. 4 - 27. Metabolites of zoanthids (for palytoxin, see Fig. 3 - 2).

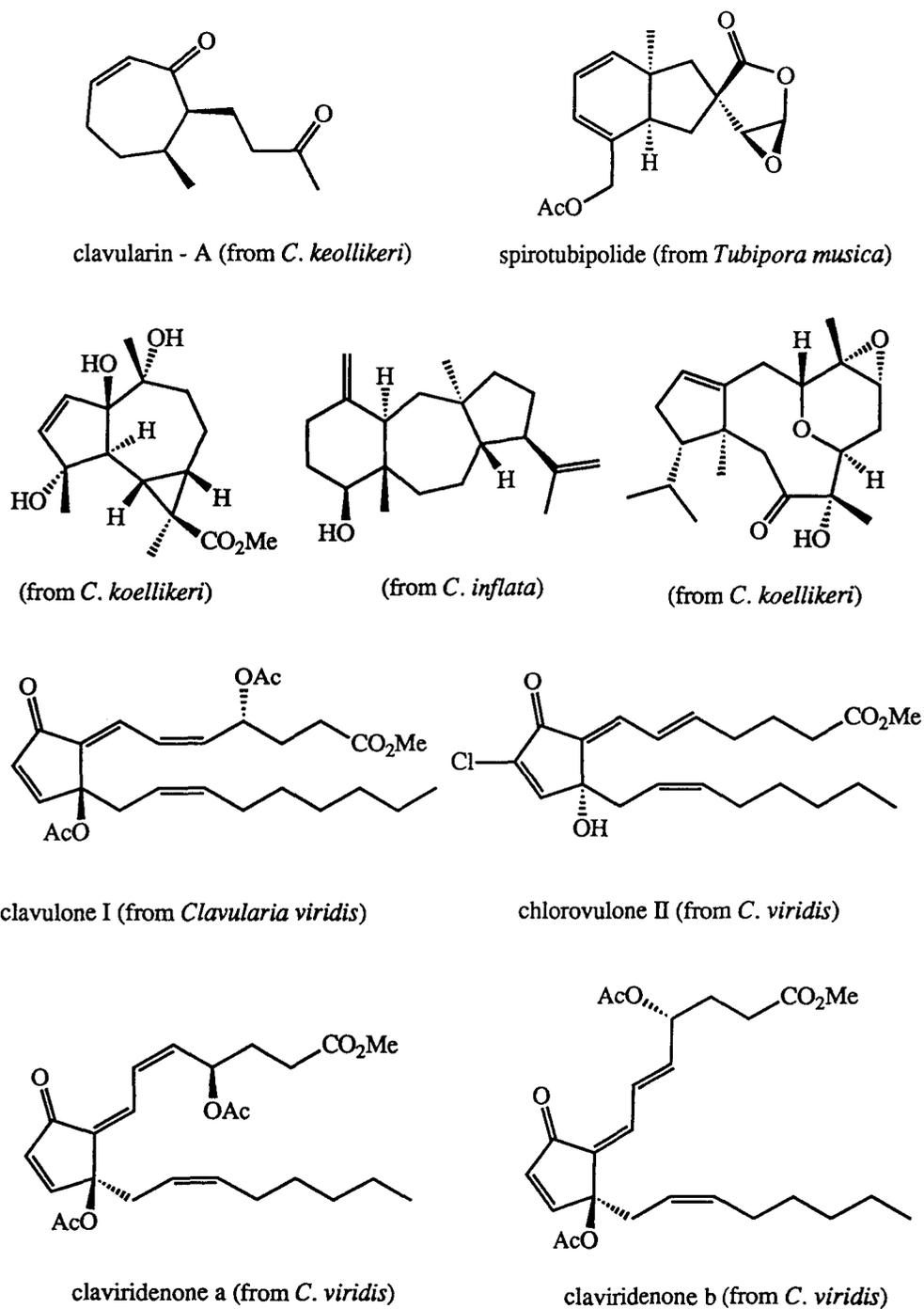
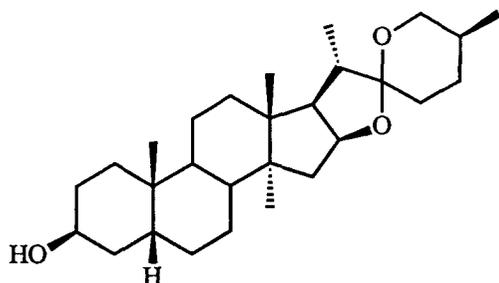
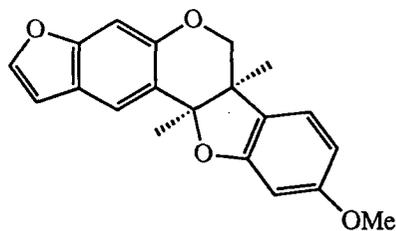


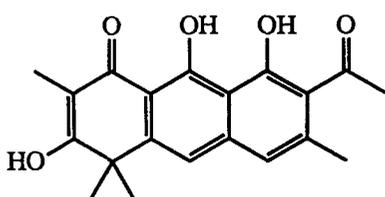
Fig. 4 - 28. Metabolites of stolonifers.



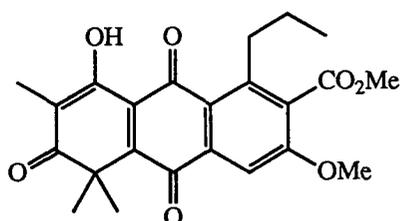
smilagenin (from hard coral *Echinopora lamellosa*)



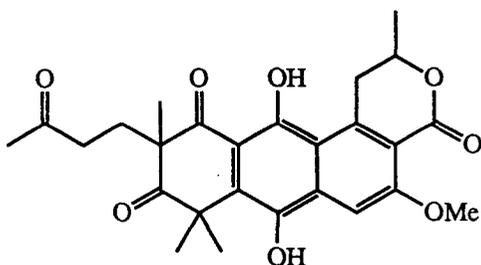
neodunol methyl ether (from hard coral *Echinopora lamellosa*)



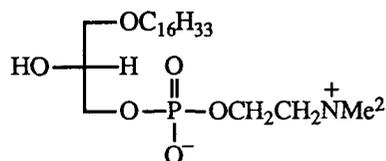
garveatin A (from hydroid *Garveia annulata*)



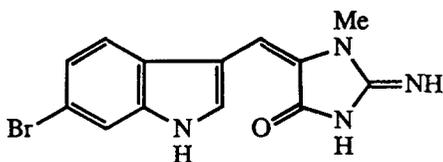
garveatin A quinone (from hydroid *Garveia annulata*)



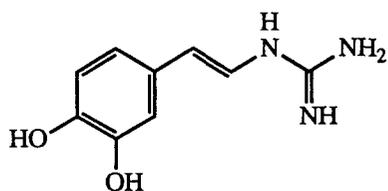
garvalone B (from hydroid *Garveia annulata*)



(from hydroid *Eudendrium glomeratum*)

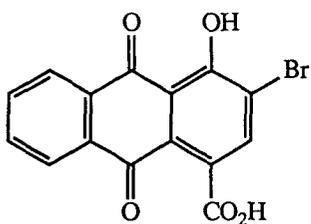


6-bromoaplysinopsin (from stony coral *Tubastrea aurea*)

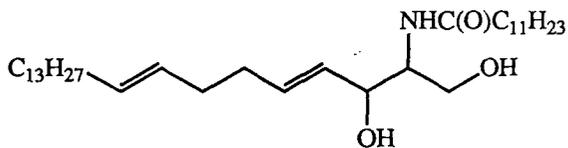


tubastrine (from stony coral *Tubastrea aurea*)

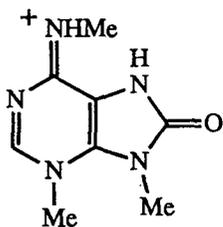
Fig. 4 - 29. Metabolites of hydroids, hard corals, stony corals, sea anemones, and other anthozoans.



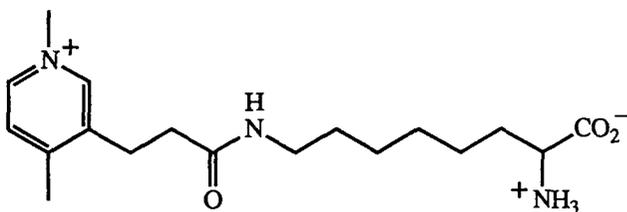
(from stony coral *Tubastrea micrantha*)



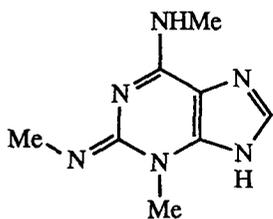
(from sea anemone *Anemonia sulcata*)



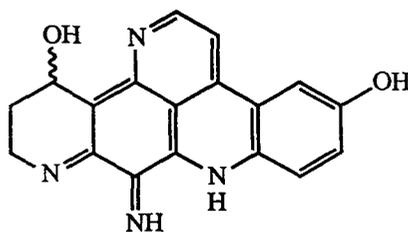
caissarone (from sea anemone *Bunodosoma caissarum*)



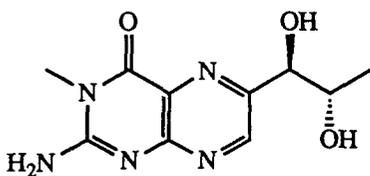
amphikuemin (from sea anemone *Radianthus kuekenthali*)



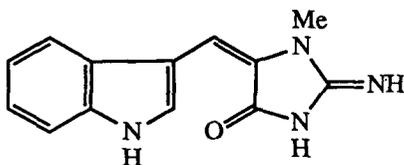
(from sea anemone *Sagartia troglodytes*)



calliactine (from sea anemone *Calliactis parasitica*)

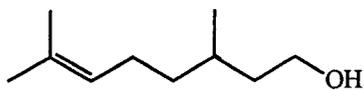


(from *Astroides calycularis*)

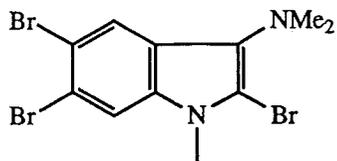


aplysinopsin (from *Astroides calycularis*)

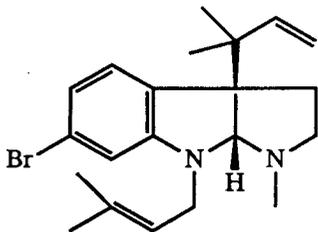
Fig. 4 - 29. continued.



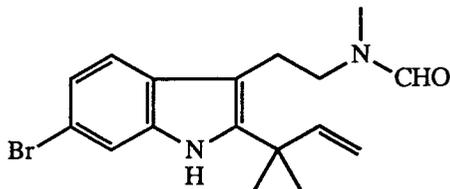
citronellol (from *Flustra foliacea*)



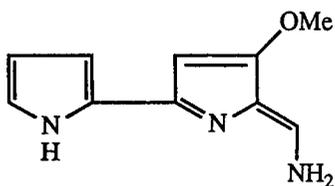
(from *Zoobotryon verticillatum*)



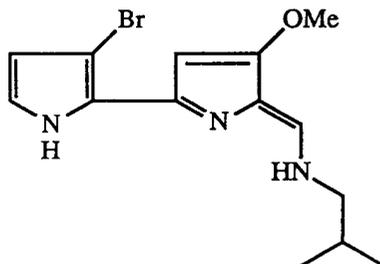
flustramine A (from *Flustra foliacea*)



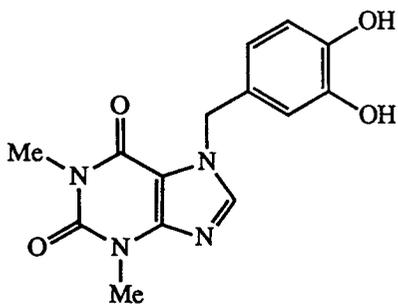
flustrabromine (from *Flustra foliacea*)



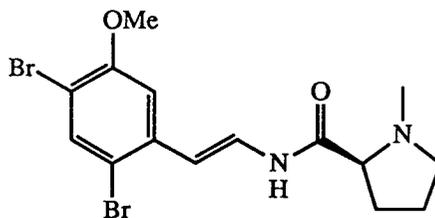
tambjamine A (from *Sessibugula translucens*)



tambjamine D (from *Sessibugula translucens*)

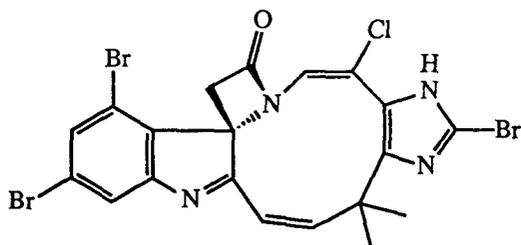


phidolopin (from *Phidolopora pacifica*)

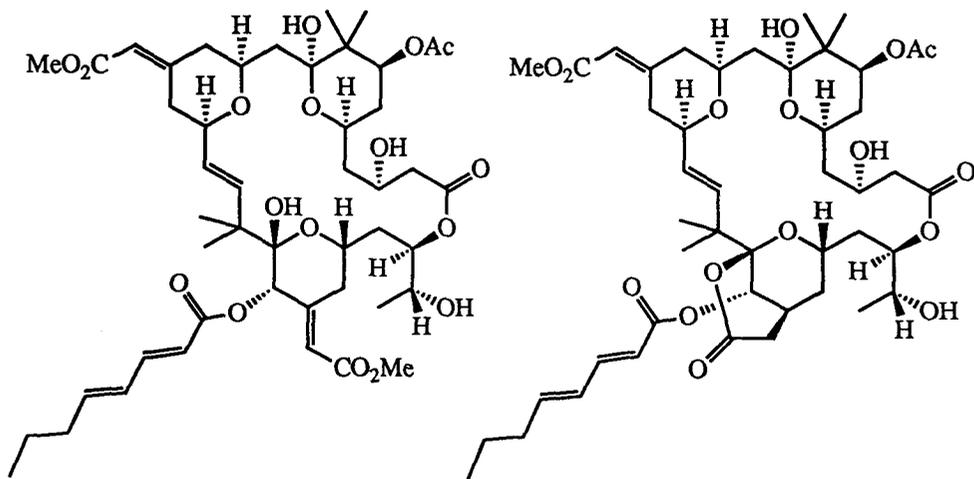


amathamide A (from *Amathia wilsoni*)

Fig. 4-30. Metabolites of bryozoans.



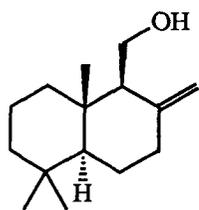
chartelline B (from *Chartella papyracea*)



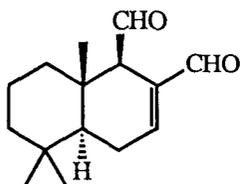
Bryostatin 1 (from *bugula neritina*)

Bryostatin 3 (from *bugula neritina*)

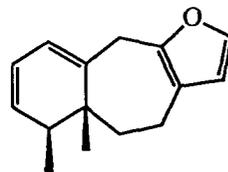
Fig. 4 - 30. continued.



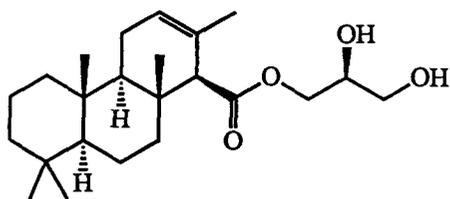
albicanol (from *Cadlina luteomarginata*)



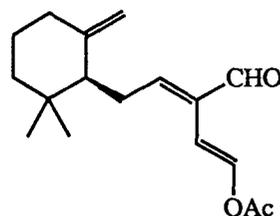
polygodial (from *Dendrodoris limbata*)



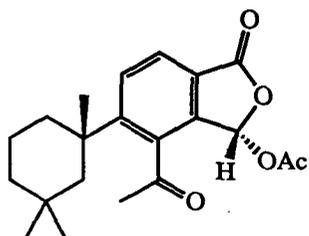
agassizin (from *Hypselodoris agassizi*)



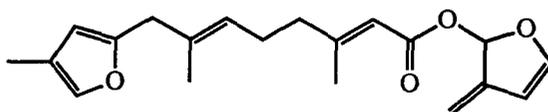
(from *Archidoris montereyensis*)



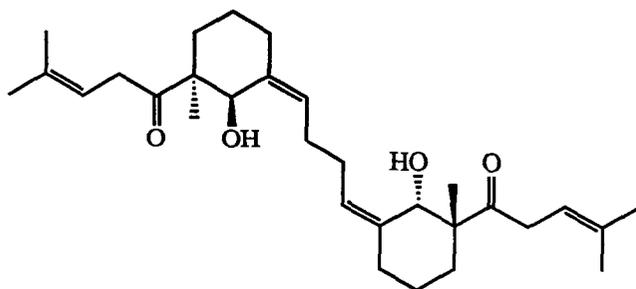
onchidal (from *Onchidella binneyi*)



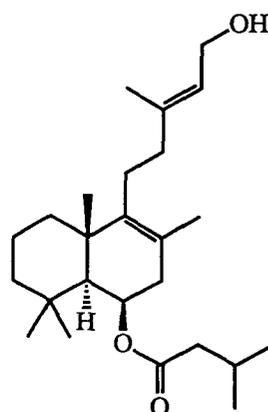
macfarlandin A (from *Chromodoris macfarlandi*)



marislin (from *Chromodoris marislae*)

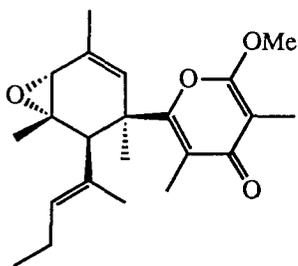


limatulone (from *Collisella limatula*)

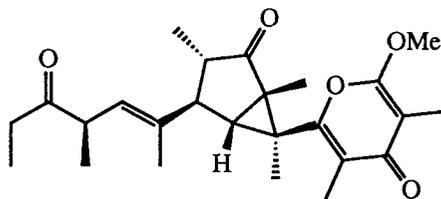


(from *Trimusculus reticulatus*)

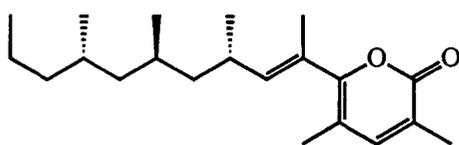
Fig. 4 - 31. Metabolites of molluscs.



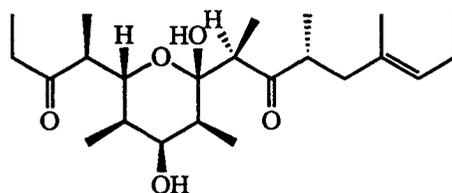
tridachione (from *Tridachiella diomedea*)



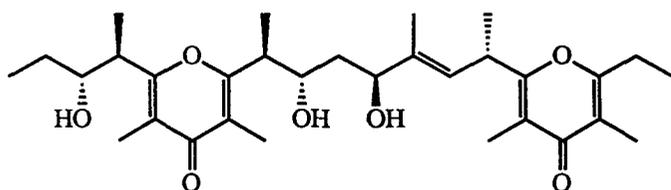
crispatone (from *Tridachia crispata*)



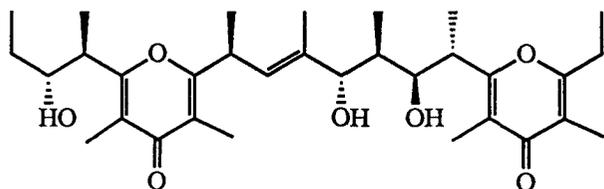
pectinatone (from *Siphonaria pectinata*)



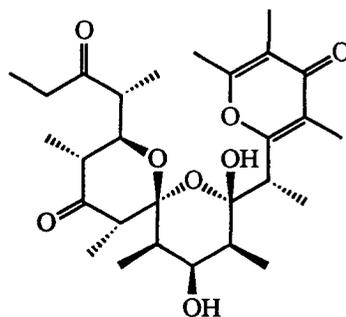
denticulatine A (from *Siphonaria denticulata*)



ilikonapyrone (from *Onchidium verruculatum*)



peroniatriol I (from *Peronia peronii*)



siphonarins A (from *Siphonaria* spp.)

Fig. 4 - 32. Polypropionates of molluscs of the sub-class Pulmonata.

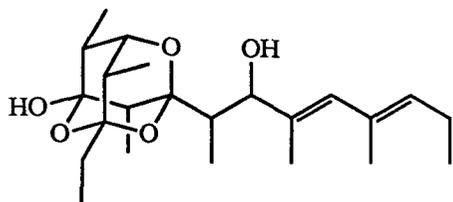
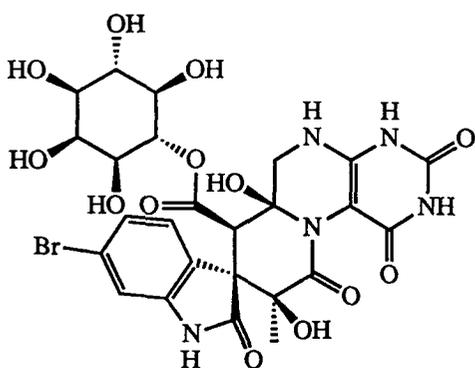
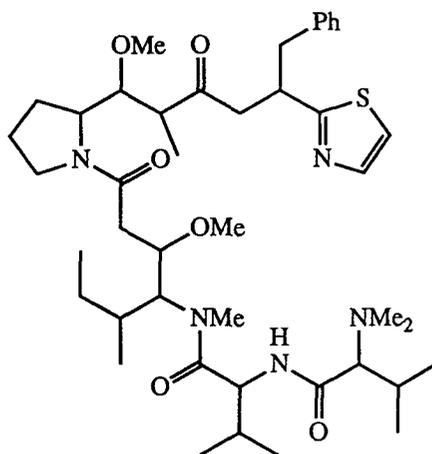
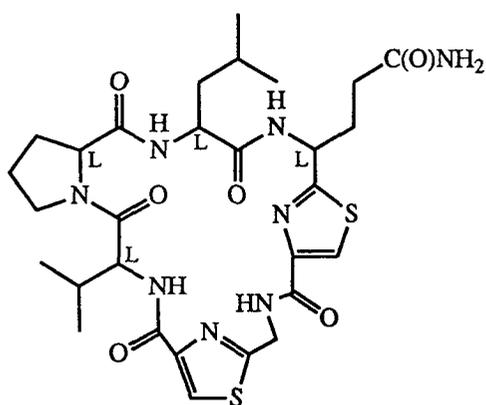
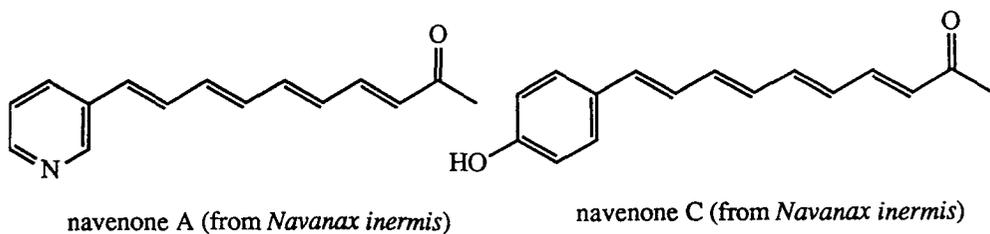
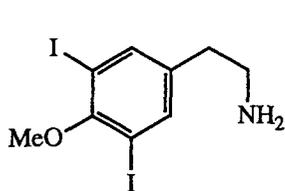
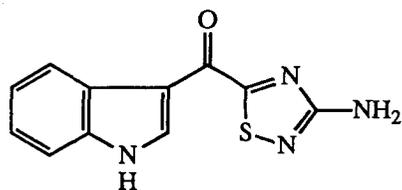


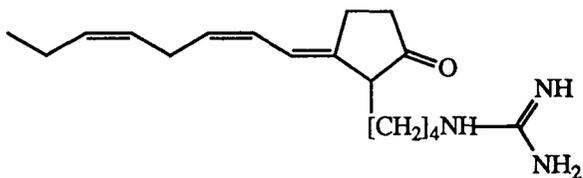
Fig. 4 - 33. Unusual metabolites of molluscs.



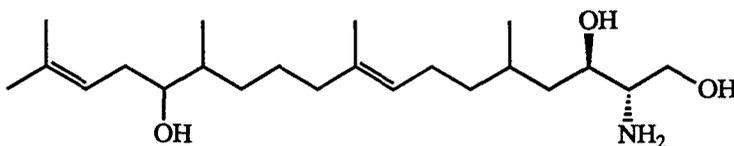
(from *Didemnum* sp.)



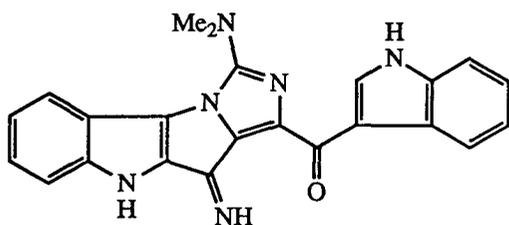
dendrodoine (from *Dendrodoa grossularia*)



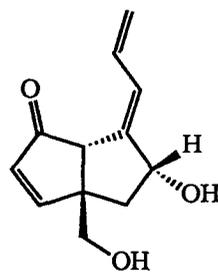
polyandrocarpine A (from *Polyandrocarpa* sp)



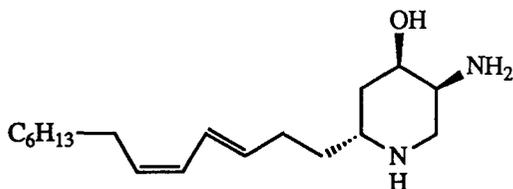
aplidiasphingosine (from *Aplidium* sp.)



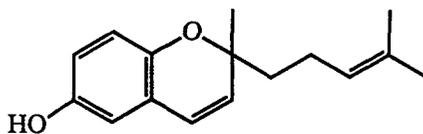
grossularine (from *Dendrodoa grossularia*)



didemnone A (from *Trididemnum*
cf. *cyanophorum*)

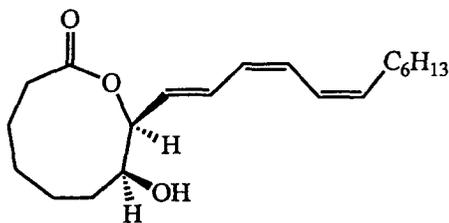


pseudodistomin A (from *Pseudodistoma*
kanoko)

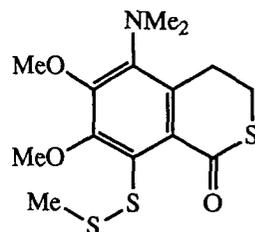


chromenol (from *Aplidium constellatum*)

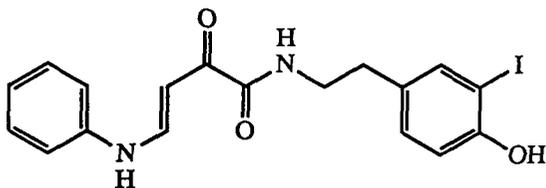
Fig. 4 - 34. Metabolites of tunicates.



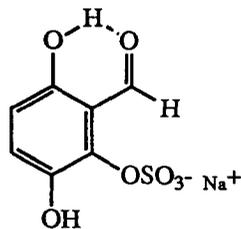
ascidiatrienolide A (from *Didemnum candidum*)



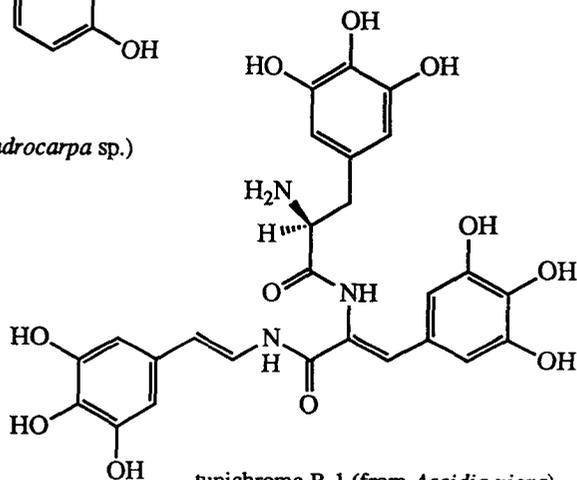
polycarpamine A (from *Polycarpa auzata*)



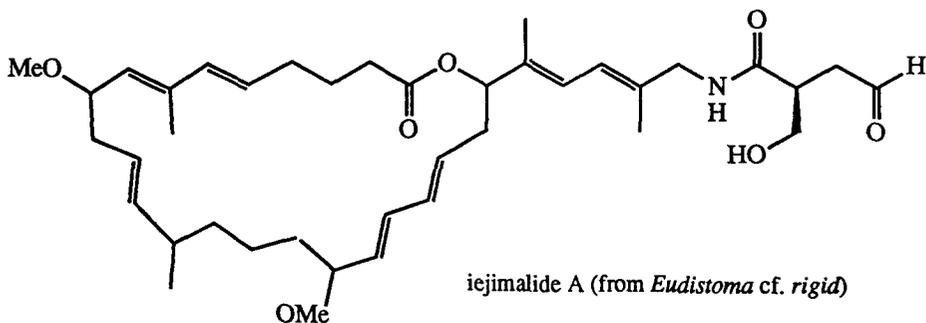
polyandrocarpamide B (from *Polyandrocarpa* sp.)



polyclinal (from *Polyclinum planum*)

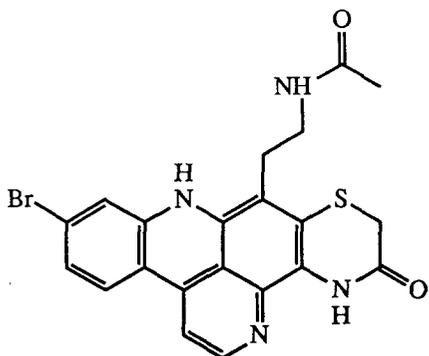


tunichrome B-1 (from *Ascidia nigra*)

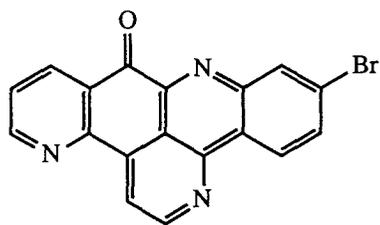


iejimalide A (from *Eudistoma* cf. *rigid*)

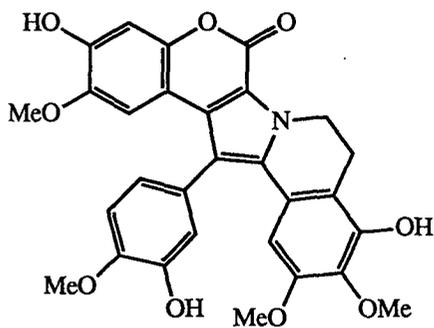
Fig. 4 - 34. continued.



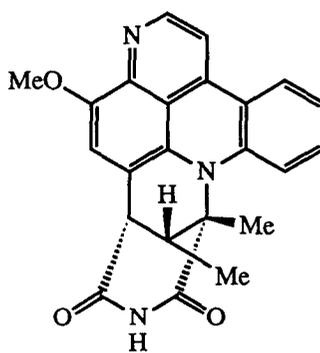
shermilamine (from *Trididemnum* sp.)



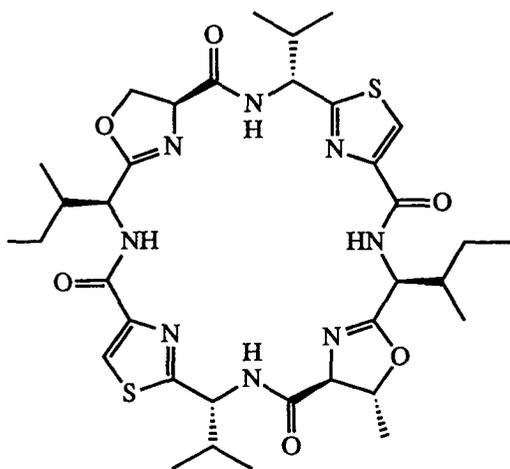
(from *Leptoclinides* sp.)



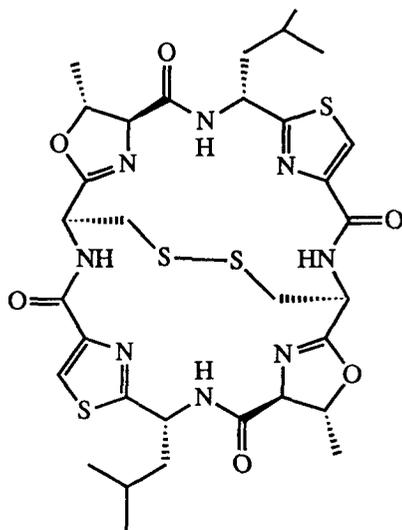
lamellarin E (from *Didemnum chartaceum*)



segoline A (from *Eudistoma* sp.)

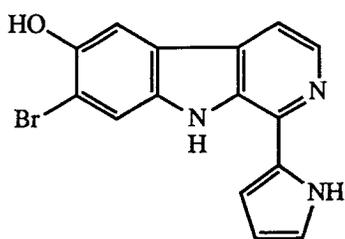


patellamide A (from *Lissoclinum patella*)

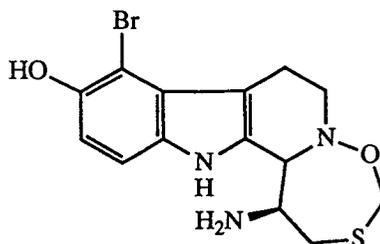


ulithiacyclamide (from *Lissoclinum patella*)

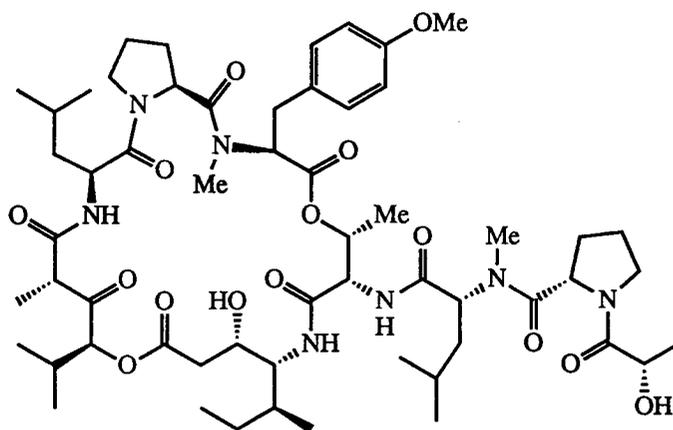
Fig. 4 - 34. continued.



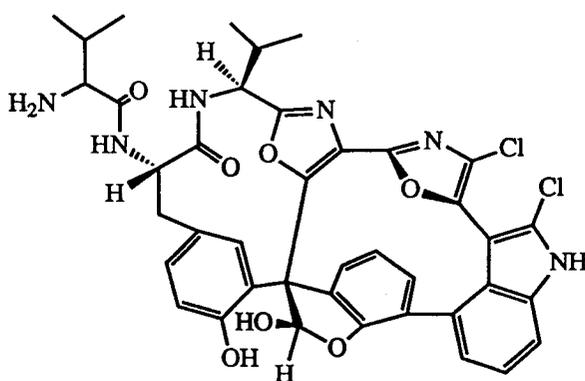
eudistomin A (from *Eudistoma olivaceum*)



eudistomin C (from *Eudistoma olivaceum*)



didemnin B (from *Trididemnum solidum*)



diazonamide A (from *Diazona chinensis*)

Fig. 4 - 35. Potential drugs isolated from tunicates.

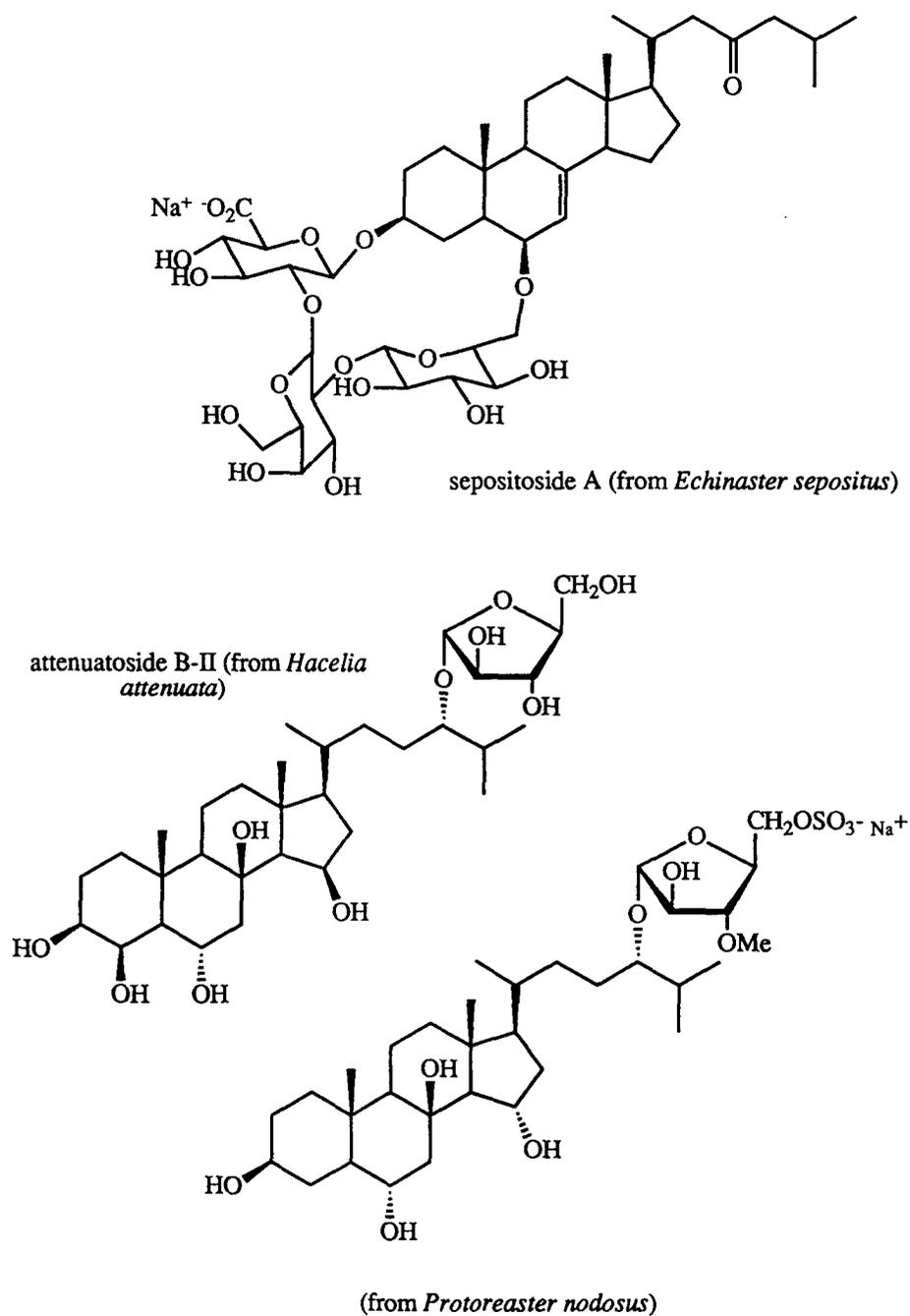
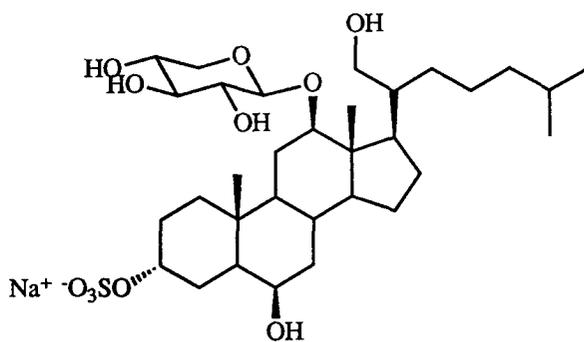
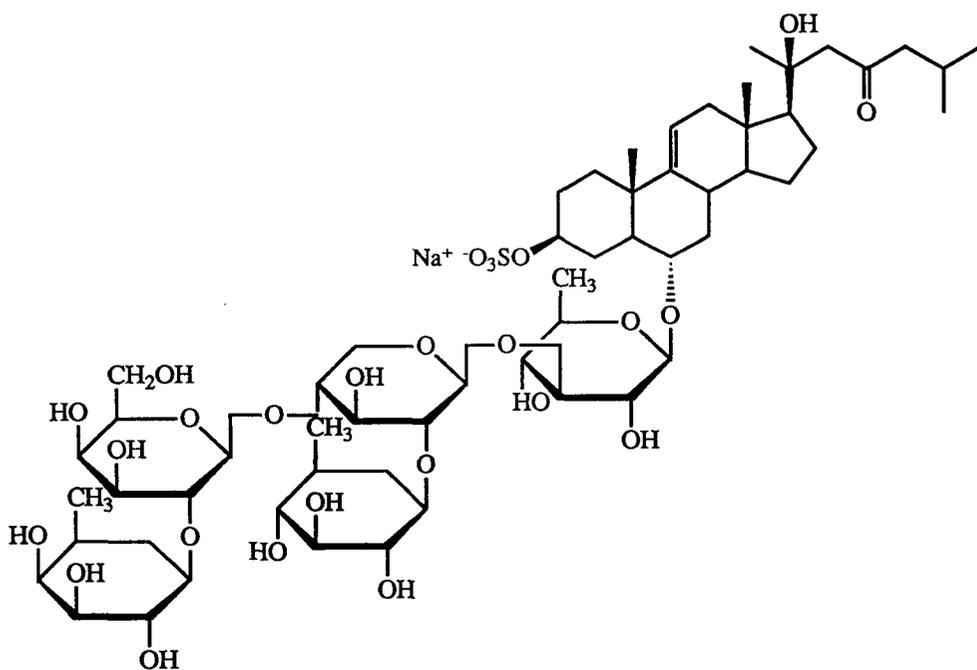


Fig. 4 - 36. Metabolites of echinoderms.



longicaudoside-A (from *Ophioderma longicaudum*)



thornasteroside A (from *Halityle regularis*)

Fig. 4 - 36. continued.

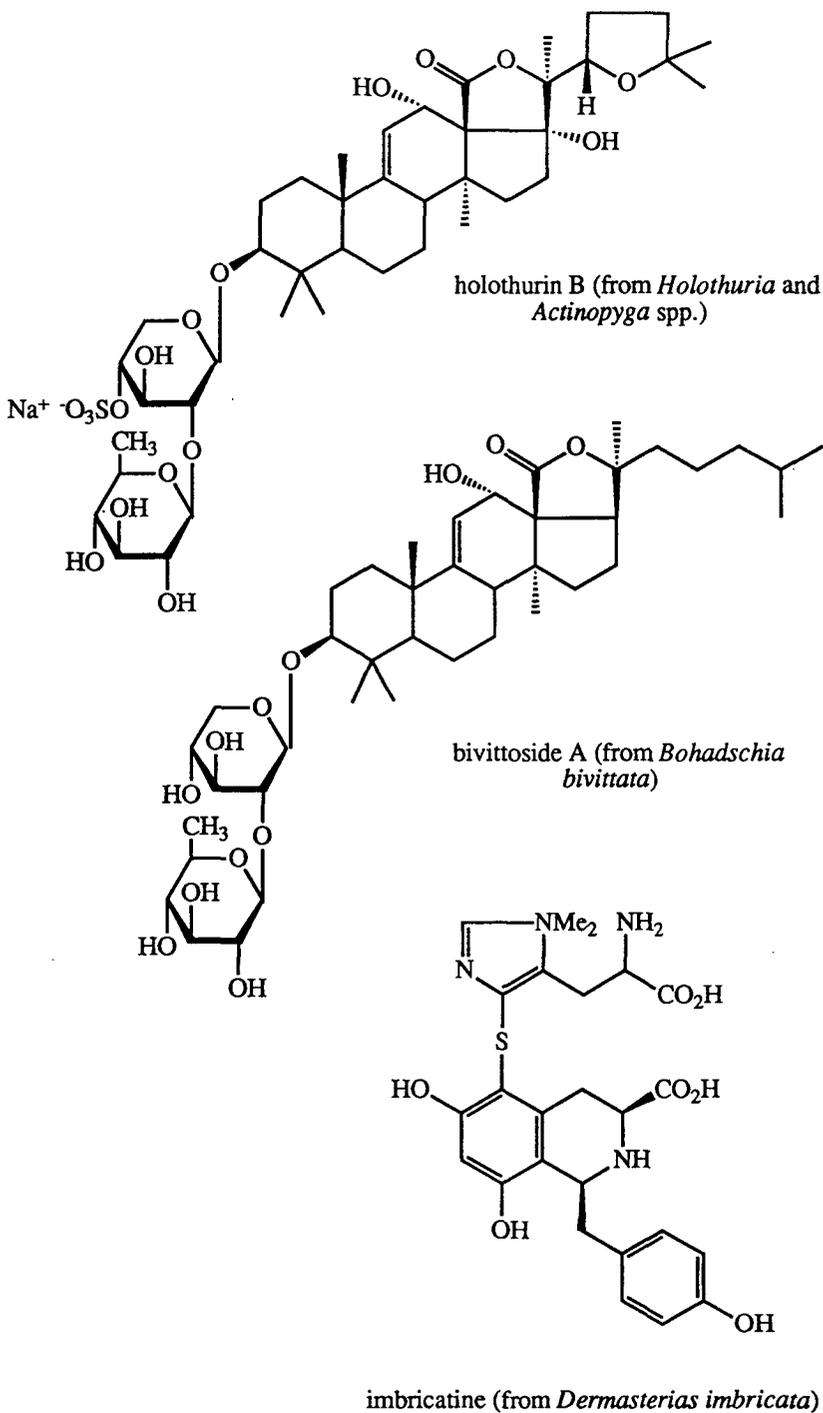
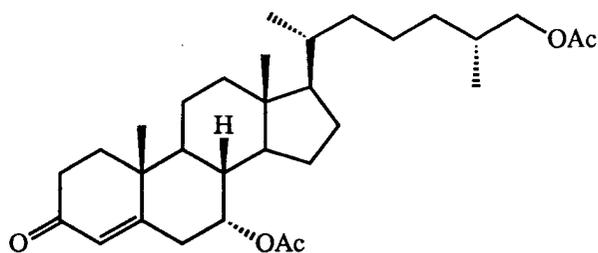
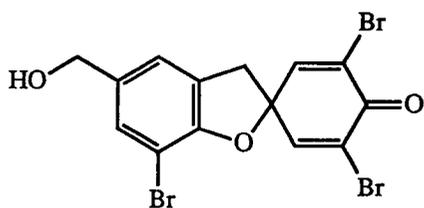


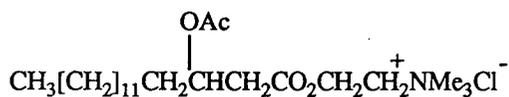
Fig. 4 - 36. continued.



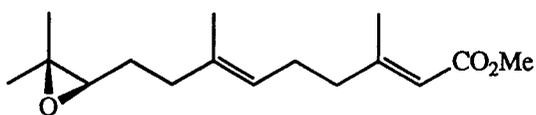
pavonin 1 (from sole *Pardachirus pavoninus*)



thlepin (from annelid worm *Thelepus setosus*)



pahutoxin (from boxfish *Ostracion immaculatus*)



JH III (spider crab *Libinia emarginata*)

Fig. 4 - 37. Miscellaneous marine animal metabolites.

제 V 장. 해양 천연물 연구의 현황 및 전망

해양 천연물에 대한 화학적 연구는 그 역사가 20 여년에 지나지 않으나 육상 천연물 연구에서 오랜 기간 축적된 지식과 분광학에서 새로이 개발된 실험기술을 토대로 하여 급속히 발전해 왔다. 학문의 성쇠 및 변천과정의 측면에서 육상과 해양의 천연물 연구를 비교해 볼 때 가장 큰 차이점은 육상 천연물 화학은 오랜 기간을 통하여 과학의 발전과 인류의 복지에 대단히 큰 기여를 해 왔으나 근래 특히 80년대에 들어서는 학문적인 면에서 매우 정체되어 있어 새롭고 괄목할 업적이 드문 실정이며 생물공학(biotechnology)과의 접합등 응용적인 측면에만 치중하는 경향이 농후하다.

반면 해양 천연물 연구는 아직도 전인미답의 경지 즉 새로운 연구 대상생물과 특이 구조의 신물질이 산재하여 끊임 없이 새로운 결과가 얻어져 주요 학술지에 발표되고 있는 논문수에 있어서 육상 천연물을 압도하고 있을 뿐 아니라 응용적인 측면에서도 육상 천연물 연구에 전혀 뒤지지 않는 가능성을 보여 주고 있다.

이러한 외국의 해양 천연물 연구의 놀라운 발전상에 비하여 국내에서는 이 분야에 대한 본격적인 연구가 전무한 실정이다. 그러므로 선진국과의 기술수준에 있어서의 막대한 격차를 최단시일내에 제거하고, 학문적, 산업적 가능성이 무한한 이 분야의 연구를 국내에서도 효과적으로 수행하기 위해서는 먼저 지난 20 여년간의 외국의 연구방향의 변화과정 및 현재의 연구상황에 대한 분석과 이를 기초로 하여 미래의 중점 연구방향에 대한 정확한 조망이 필수적일 것이다.

따라서 본장에서는 먼저 과거에 있어서의 해양 천연물 연구방향의 변화와 주요 연구대상 생물 및 채집장소를 기술하고, 근래에 이 분야의 연구가 당면한 문제점 및 이를 해결하기 위한 노력과 주요 연구진의 동향을 간략히 정리한 뒤 미래의 중점 연구방향을 전망하기로 한다.

1. 역사적 배경

해양 천연물 연구가 시작된 정확한 연도에 있어서는 개인에 따라 견해를 달리하고 있으나 60년대 후반에 본격적인 연구가 시작되었다는 점에 대해서는 이견이 없다. 그 이전에도 해양 생물의 천연물에 관한 연구가 전무하였던 것은 아니나 육상 천연물 연구의 연장선상에서 간헐적으로 체계 없이 수행되었을 뿐이다. 그러나 60년대 후반에 들어서는 거의 동시에 실용화되기 시작한 NMR분광기의 등장과 더불어 본격적인 해양 천연물 연구가 미국·일본 및 호주등지에서 갑자기 동시 다발적으로 시작되었다.

초기의 해양 천연물 연구진은 육상 천연물에 대한 연구에서 경험을 축적한 일부의 인원을 제외하고는 대부분이 합성화학, 물리유기 화학등 천연물 화학이 아닌 다른 분야의 훈련을 받은 학자들이어서 불가피하게 많은 시행착오를 하였다. 연구대상 생물에 대한 생물학, 생태학적 지식이 없이 가까운 거리에 위치한 해안의 조간대나 상부조해대에 서식하는 생물을 무작위로 채집하여 실험실에서 유기 물질을 분리, 구조를 결정하였기 때문에 2차 대사물질을 생산하지 않는 생물을 대량 채집하는 경우가 매우 빈번하였다. 유기물질에 대한 추출 및 분리기술도 유기합성 화학이나 육상 천연물 연구에서 쓰이는 기술을 전혀 수정함 없이 이용하였기 때문에 많은 천연물이 분리과정에서 구조가 변형되어 구조가 결정된 천연물이 해양 생물의 고유한 대사 물질인지 실험도중에 구조가 변형된 유도체인지에 대한 무수한 논쟁을 야기시켰고, 현재에도 60년대 말에서 70년대 중반에 발표된 해양 천연물중 그 본질에 대한 의문이 해소되지 않은 물질이 상당수 존재하고 있다.

또한 이 기간에는 오늘날 유기물질의 구조분석에 가장 강력한 기술로 불리우는 2-D NMR (2-dimensional nuclear magnetic resonances) 실험방법과 FABMS (fast atomic bombardment mass spectroscopy)가 발명되지 않아 많은 천연물의 틀린 구조가

보고되었고 이 사실이 합성화학 연구진이 막대한 노력을 허비한 후에 밝혀지는 예 또한 드물지 않았다 (Uchio et al, 1981; Hamada et al, 1985). 이들 틀린 구조에 대한 정정작업은 현재까지도 계속되고 있다.

초기의 연구대상 생물은 홍조류를 주로한 대형 해조류가 압도적 다수를 차지하였으며 그 이유는 이들 식물이 해양 생물중 대량 채집이 가장 용이하기 때문이었다. 홍조류중 특히 *Laurencia*속은 화학적 성분이 종과 서식환경에 따라 매우 다양하고 그 분포지역이 대단히 넓은 이유로 집중적으로 연구되어 수 백의 신물질이 추출되었다. 대형 해조류와 함께 해면동물이 또한 70년대 초반 부터 집중적으로 연구되었으며 이러한 경향은 80년대 초반까지 지속되어 그 결과 현재까지 구조가 결정된 신물질의 약 70%가 이들 두 종류의 생물로 부터 추출되었다. Gorgonians을 비롯한 soft corals에 대한 연구 또한 60년대 말에서 80년대 초반에 이르는 전기간 동안 매우 활발하여 terpenoids 류의 천연물에 대한 지식의 확장에 크게 기여 하였다. 남조류(cyanobacteria)는 생태학적 중요성으로 인하여 초기부터 주목을 끌었으나 배양의 어려움으로 인하여 자연 환경하에서 대형의 mat를 형성하는 종에만 연구가 국한되었다.

연구대상지역은 연구진이 위치한 지역에서 가까운 해안이 주로 선정되었다. 60년대 말에서 70년대 후반에 이르는 기간 동안 가장 집중적으로 연구된 지역으로는 미국의 남부 California와 Hawaii Islands, Australia의 동부 해안, 남부 Italy, Ryukyu Islands를 포함한 일본의 연안등이고 Israel의 Red Sea 연안, Caribbean Sea의 제 군도, Spain의 Canary Islands근해에 서식하는 해양 생물도 자주 연구되었다.

초기의 해양 천연물 연구에서 발생하였던 많은 시행착오와 문제점들은 70년대 후반에서 80년대 초반에 이르는 동안에 점차로 해소되었다. 먼저 연구진의 성격에 있어서 초기에는 육상 천연물 화학, 합성 화학, 생태학등의 연구진에서 시험적으로 해양 생물의 화학적 성분을 분석하는 정도이었으나 70년대 후반에 이르러는 해양 천연물을 전문적으로 연구하는 그룹이 다수 생겨 났고 이에 따라 전문 학술 발표회도 발족되어

천연물 화학이 육상과 해양으로 완전히 분리되었다.

연구대상 생물의 선정 및 채집방법도 초기의 무작위 채집에서 벗어나 생태학적인 측면에서 중요하거나 특이한 생활 형태를 취하는 생물들을 주로 채집하게 되었고 시험적으로 소량 채집한 생물에서 분리한 유기물질의 생리활성도를 측정하여 그 결과 우수한 생물만을 다량으로 채집하여 집중적으로 연구하여 뛰어난 결과를 얻는 예도 많아졌다.

또 다른 중요한 변화는 관련분야 연구진과의 연계이다. 초기에는 생태학, 결정화학, 약학등 관련 분야와의 협조가 전혀 없이 천연물연구진 단독으로 연구를 수행하였으므로 연구의 범위가 신물질의 구조 규명에만 국한되었으나 점차로 우수한 결과를 얻기 위해서는 관련 분야의 협조가 필수적이라는 인식이 보편화되어 현장 채집으로부터 천연물의 구조 규명 및 생리활성도 측정까지의 전 단계에 걸쳐 관련 분야와 긴밀한 협력하에서 연구를 수행하게 되었다.

연구대상 생물에 있어서는 70년대 중반까지의 주요 대상이었던 대형 해조류와 해면 동물은 연구가 여전히 활발하였으나 *Laurencia*와 *Plocamium*등 홍조류는 상대적 중요성이 줄어들었다. Soft corals 또한 80년대에 들어서는 중요성이 줄어들었으나 그 중 gorgonians에서는 여전히 우수한 결과가 양산되었다. Gastropods를 비롯한 molluscs는 화학 생태학적으로 매우 중요한 생물임이 밝혀져 집중적으로 연구가 되었고, bryozoans과 tunicates 가 새로운 연구 대상생물로 등장하였다 (Faukner, 1988). 연구 대상지역도 점차 확장되어 태평양의 미국령 Micronesia와 Mexico의 Baja California, 중국의 Hainan Island, Canada의 British Columbia, New Zealand등도 주요 연구대상지역에 포함되었다.

60년대 말에서 80년대 초에 이르는 이 기간에 수행된 연구의 최대 문제점은 천연물의 응용성에 대한 무관심이었다. 대부분의 연구진이 해양 천연물의 화학적인 측면, 즉 물질의 구조 결정에만 관심을 가졌을 뿐, 추출된 천연물의 응용성, 특히 의학 및

약학 분야에의 응용 가능성에 대해서는 무관심하여 대부분의 신물질이 생리활성도의 측정 없이 보고되었다. 생리활성도를 측정한 경우(5% 미만)에도 신물질의 강력한 생리활성도를 보고서가 유명 학술지에 게재되는 수단으로 이용하였을 뿐 실제적인 응용 가능성은 전혀 추구되지 않았다 (Fenical, 1988). 그 결과 무수한 잠재적 의약품이 사장되고 만 것은 대단히 안타까운 일이다.

뿐만 아니라 천연물의 화학적인 측면만 강조되어온 이 기간의 연구는 그 동안에 구조가 결정된 무수한 잠재적 의약품을 사장시켰을 뿐만 아니라 미래에 추출될 많은 생리활성물질도 그 구조가 과거에 발표되었던 물질과 유사하다는 이유로 물질특허획득과 의약품으로의 개발이 불가능하게 만드는 대단히 불행한 결과를 가져 왔다. 그 이유는 시장 경제의 특성상 의약품이나 기타 산업적인 개발을 위해서는 물질특허의 획득이 필수적인데, 천연물의 경우는 유사구조 특히 동일한 탄소골격을 갖는 물질이 보고된 예가 없는, 즉 완전히 새로운 구조의 신물질인 경우에만 물질특허의 획득이 가능하기 때문이다.

해양 천연물의 의약품으로의 개발 가능성과 물질특허의 중요성을 예견한 대 제약회사인 Swiss의 Roche사가 Australia에 해양 천연물 연구소를 70년대 초반에 설치하여 많은 신물질을 추출하였으나 실질적인 개발을 하기전에 정치적인 이유로 연구소를 81년에 폐쇄한 것이 이 기간 동안 해양 천연물의 응용을 위한 유일한 시도이었다.

2. 현 황

70년대 후반 부터 80년대 초반 동안 개화기를 맞았던 해양 천연물 연구는 80년대 중반에 이르러 갑자기 상당한 위기에 처하게 되었다. 그것은 60년대 후반부터 연구가 집중되어 온 지역에서 채집된 전통적인 주요 연구 대상생물로 부터 우수한 연구 결과를 얻는 것이 불가능하여졌다. 예를 들면 California해안의 대형 해조류나 해변 동물

로 부터 오랜 기간 무수한 특이 구조의 신물질이 추출되었으나 84년경 부터는 이들 생물로 부터 추출된 물질은 거의 모두가 알려진 천연물이거나 이들의 간단한 유도체만이 추출되었고, 이러한 현상은 California 이외에도 Caribbean Sea, Southern Italy, Hawaii, Japan 등 오랜 기간 연구가 되어온 지역들에서 공통적으로 발생하였다. 이 현상에 대하여 각 국의 주요 해양 천연물 연구진은 여러 가지 대처 방안을 마련하여 현재까지 노력하고 있으며, 이 노력이 성공한 연구진은 더욱 우수한 연구 결과를 양산하고 있고 그렇지 못한 연구진의 경우는 수 년 사이에 급격히 쇠퇴하는 적자생존의 양상을 보이고 있다.

대처 방법을 살펴 보면 먼저 거의 모든 연구진에서 공통적으로 노력하는 방법으로 첫째는 70년대 후반 부터 추진되어온 연구의 체계화이다. 즉 해양 천연물 연구진은 대상 생물의 신속한 분류를 위하여 분류학자들과, 구조 결정의 수단으로 결정화학 연구진과, 추출된 천연물을 이용하여 생태학적인 현상을 규명하기 위해 생태학자와, 천연물의 생리활성도를 측정하기 위하여 약학 및 의학 연구진과 밀접한 관계를 맺고 상호 협조를 하여 왔으나 (제 III 장. 해양 천연물 연구의 중요성 참조), 80년대 후반부터는 상호 협조의 단계를 넘어 완전한 공동 연구의 체계를 수립하여 연구비의 획득부터 학술 발표에 이르기까지 연구의 전 과정을 함께 수행하는 예가 매우 많아 졌다.

둘째로는 관련분야에의 진출과 그에 따른 연구진 규모의 대형화이다. 해양 천연물 연구와 밀접한 관련을 맺고 있는 생태학, 분류학, 결정화학, 약학등의 여러 분야에의 진출은 앞서 언급한 연구의 체계화와 상충되는 것이나, 오랜 기간의 협력관계를 통하여 관련분야의 지식을 습득한 천연물 연구진에서 각 연구진의 특성에 적합하다고 판단되는 한 두 관련분야를 해양 천연물 연구에 병행하여 수행하는 일이 많아졌다.

해양 천연물 연구진이 주로 진출한 분야는, 화학 생태학과 화학 분류학으로서, 이들 연구 분야는 전통적인 생태학 및 분류학 연구진으로서는 연구에 필요한 생물의 화학정보를 얻기 위해서는 천연물 연구진의 도움이 필수적인데 비하여 천연물 연구진의

입장에서는 자체내에서 획득한 화학 자료를 생물에 대하여 응용하는 것이므로 비교적 용이하기 때문이다. 그리하여 현재 많은 해양 천연물 화학 연구진에서 자체내에서 추출한 천연물을 이용하여 해양 생물의 생태학 및 분류학의 제 문제를 해결하고 있어서, 이들 분야의 저명 학술지에 발표되는 논문의 상당수가 천연물 연구진에 의한 것이다 (Faulkner, 1988b; Paul, 1988).

생합성도 또한 해양 천연물 연구진의 진출이 매우 활발한 분야로서 상당수의 해양 천연물의 생합성적 기작이 전통적인 생합성 연구진이 아닌 천연물 연구진에 의하여 밝혀 지고 있다. 이러한 관련 분야에의 진출은 필연적으로 연구진 규모의 대형화를 가져와서 현재 대부분의 해양 천연물 연구진은 80년대 초에 비하여 2 배 이상의 인원으로 구성되어 있다.

셋째로는 연구대상의 전문화이다. 70년대 말까지는 알려진 해양 천연물의 수가 많지 않아서, 어떤 해양 생물을 연구 대상으로 삼아도 신물질을 추출할 가능성이 상당히 높았다. 그러나, 80년대 초에 개발된 강력한 물질 구조 결정 방법인 2-D NMR과 FABMS는 천연물 구조 결정에 소요되던 인력과 시간을 상당히 단축시켰다. 그 결과 발표되는 신물질의 수도 급격히 증가하게 되었으며, 동일한 천연물이 몇개의 연구진에서 동시에 보고되는 예 또한 적지 않았다. 그러므로 이러한 경쟁에서 생존하기 위해서는 각 연구진의 장비 및 인력의 구성에 적합하다고 판단되는 생물을 선정하여 집중적으로 연구할 필요성을 느끼게 되었다.

그리하여, 현재는 대부분의 해양 천연물 연구진이 한 두 문의 해양 생물만을 집중적으로 연구하고 있다. 또한, 생리활성도를 기준으로 대상 생물을 선정하는 경우에는 현장 실험을 통하여 특정효소에 대하여 강력한 생리활성도를 나타내는 생물만을 채취하여 집중적인 연구를 하고 있다. 예를 들면 일본의 Fusetani 그룹에서는 생체내의 주요 효소인 ATPase의 작용을 방해하는 물질을 보유한 해양 생물만을, 미국의 Pettit 그룹에서는 항암(antineoplastic)성분이 있는 해양 생물만을 선택하여 연구를 하고 있

다.

상기한 방법들 이외에도 많은 해양 천연물 연구진에서는 각기 독특한 접근 방법을 통하여 우수한 연구 결과를 계속 얻고 있다. Canada의 Anderson그룹에서는 오랜 기간 2차 대사물질을 생산하지 않는다고 인식되어 온 hydroids에 대한 집중 연구에서 다양한 구조의 polyketides를 추출하여 해양 천연물의 연구 대상을 확장시켰으며, saponins만을 생산한다고 알려진 asteroids로부터 특이한 천연물을 추출하였다(Fahy et al, 1985; Pathirana & Anderson, 1986; Fahy & Anderson, 1987).

미국의 Moore와 Shimizu 및 Nakanishi, 일본의 Yasumoto그룹 등에서는 cyanobacteria(Moore)와 dinoflagellates(others)의 대량 배양에 성공하여 그 동안 현장 채집 혹은 소량 배양에 의존하던 이들 생물의 천연물을 대량으로 추출하게 되어 물질 획득의 어려움으로 인하여 상당기간 침체되었던 이들 생물의 천연물에 대한 연구를 다시 활성화시켰다 (Lee et al, 1986; Chou & Shimizu, 1987; Moore et al, 1988; Murata et al, 1990).

또한 미국의 Fenical그룹은 그 동안 분류의 어려움으로 인하여 연구가 되지 않았던 Caribbean Sea의 gorgonians에 대하여 화학 생태학적 분류방법을 시료 채취 단계에 도입하여 많은 결과를 얻었다 (Burch, 1986; Shin, 1989; Shin & Fenical, 1991).

해양 천연물에 대하여 위에서 언급한 여러 가지 새로운 연구 방법은 필연적으로 연구 대상 지역과 연구 대상 생물의 변화를 가져 왔다. 먼저 연구 대상지역에 있어서는 오랜 기간 집중적으로 연구되던 California해안은 근래 더 이상 생물 채취장소로 이용되지 않고, 새로이 Fiji, Vanuatu, Philippine등 남부와 서부 태평양의 섬들이 주요 연구 대상지역으로 추가 되었으며, 인도양의 Aldabra Island, India의 서부 해안등도 연구되고 있다.

연구 대상생물에 있어서는 대형 해조류는 그 중요성이 상당히 감소 하였으며 80년대 후반 이후에는 tunicates가 가장 주목 받는 해양 생물이다. 해면은 그 종류가 워낙

다양하므로 새로운 지역에 서식하는 새로운 종류의 생물에서 끊임 없이 특이한 천연물이 추출되어 여전히 중요한 위치를 차지하고 있다. Cyanobacteria와 dinoflagellates는 대량 배양 방법이 개발되어 많은 연구 결과를 얻고 있으며 molluscs와 hydroids에 대한 연구 또한 활발하다. 해양 미생물은 오랜 기간 전혀 연구가 되지 않았으나 최근 미국의 Fenical 그룹에서 탁월한 결과들을 연속적으로 보고하여 주목을 끌기 시작하였다(Gil-turnes et al, 1989; Gustafson et al, 1989).

이상 최근의 연구 방향과 연구 대상지역 및 대상 생물을 종합하여 현재 혹은 최근까지 연구가 매우 활발한 그룹별로 살펴 보면 다음과 같다.

연구 그룹	연구 대상 지역	연구 대상 생물
R. E. Moore(U.S.A)	————	cyanobacteria
W. Fenical(U.S.A)	Caribbean Sea, Australia, Philippine	gorgonians, tunicates microorganisms
D. J. Faulkner(U.S.A)	Caribbean Sea Pacific Islands	sponges, molluscs
P. Crews(U.S.A)	Fiji, Vanuatu	sponges
K. L. Rinehart(U.S.A)	Caribbean Sea	tunicates, sponges
C. M. Ireland(U.S.A)	Pacific Islands	tunicates, sponges
F. J. Schmitz(U.S.A)	Caribbean Sea	soft corals, sponges
Y. Shimizu(U.S.A)	————	dinoflagellates
G. R. Pettit(U.S.A)	Pacific Islands	invertebrates
R. J. Anderson(canada)	British Columbia	soft corals, sponges, hydroids

N. Fusetani(Japan)	Japan	sponges, soft corals
T. Yasumoto(Japan)	Japan	dinoflagellates, microorganisms
I. Kitakawa(Japan)	Japan	sponges
T. Higa(Japan)	Ryukyu Islands	sponges, tunicates
E. Fattorusso(Italy)	Southern Italy	sponges
G. Sodano(Italy)	Southern Italy	sponges, molluscs
L. Minale(Italy)	Southern Italy	echinoderms
F. Pietra(Italy)	Southern Italy	sponges
Y. Kashman(Israel)	Red Sea	sponges, soft corals
J. Coll(Australia)	Great Barrier Reef	soft corals
M. Munro(NewZealand)	New Zealand	sponges, tunicates

80년대 중반 이후에는 새로운 천연물의 발견 이외에도 천연물의 응용 특히 의·약학 분야에 대한 이용에 관심이 집중되었다. 이러한 경향은 미국의 해양 천연물 연구진들에서 특히 활발하여 대부분의 연구진들이 미국 정부의 NIH(National Health Institute)나 그 산하 기관인 NCI(National Cancer Institute)의 지원과 지도를 받아 해양으로부터 새로운 의약품의 개발에 적극 참여하고 있다(Suffness & Thompson, 1988).

이에 병행하여 많은 연구진들이 Bristol-Myers, Eli-Lilly, Johnson & Johnson, Smith-kline등 대형 제약회사로부터 연구비와 생리활성도의 측정시설의 지원을 받으며 물질특허의 개발에 노력하고 있다. 그 결과 지나 수년간에 35 이상의 천연물이 특허를 획득하였으며 didemmins, manoalide, bryostatins, pseudopterosins 등은 이미 의약품으로의 개발 단계에 있다(제 III장, 3. 의·약학 참조). 또한 의학 연구진과 합동으로

palytoxin, lophotoxin등의 독성물질을 이용한 인체내의 생리·병리작용에 대한 연구도 매우 활발하다(Fig. 3-7).

최근의 해양 천연물의 응용에 대한 노력과 관련하여 간과할 수 없는 것은 Sea Pharm사이다. 해양 생물로부터 새로운 의약품을 개발하기 위하여 미국 Florida의 Harbour Branch에 80년대 중반에 설립된 이 회사는 한 동안 여러 대학 연구진과 공동으로 매우 활발한 연구 활동을 하여 상당한 수의 신물질과 물질특허를 획득하였으나 경영상의 이유로 88년에 폐쇄하였다. 그러나 Sea Pharm사의 노력은 산업계에서 해양 천연물의 이용에 적극적으로 참여하고 있음을 보여 주는 중요한 예이다.

3. 미래의 연구 방향

1) 연구방향의 변화의 원인

지난 20 여년간의 해양 천연물 연구의 변천을 고찰해 보면(1. 역사적 배경과 2. 현황 참조) 연구 방향과 수행 방법, 연구 대상생물 및 대상지역에 있어서 상당한 변화가 수 년을 주기로 하여 계속적으로 있어 왔음을 알 수 있다. 이러한 빈번한 변화의 원인은 여러 가지로 분석되는데 대표적인 이유 세 가지를 살펴 보면 첫 번째 요인으로서 연구의 성격을 들 수 있다. 천연물은 생물의 대사 작용의 결과로 생성되며 대사 작용은 많은 경우에 있어서 각 생물에 따라 상이하므로 다른 종류의 생물은 다른 천연물을 보유하고 있는 것이 일반적인 현상이다. 또한 동일 생물의 경우에도 대사 작용은 서식환경의 물리적인 변화에 의하여 어느 정도 지배를 받으므로 다른 지역에 서식하는 동일 생물은 많은 경우 다른 천연물을 보유하고 있다. 이것이 지구상에 무수히 많은 천연물이 존재하는 이유이다. 그런데 육지에 비하여 해양은 면적이 훨씬 넓고 그에서 서식하는 생물의 수 또한 매우 많으므로 해양 천연물의 수가 육상 천연물의 수에 비하여

많을 것으로 추측하는 것이 일반적인 견해이다. 그러나 해양 천연물 연구는 생물의 채집 및 분류가 어렵고, 기타 여러 가지 방법상의 제약으로 인하여 연구진의 수에 있어서 육상에 비하여 대단히 적고 지난 20 여년 동안 연구진의 수의 증가가 매우 느렸다. 그러므로, 소수의 연구진이 무수한 생물을 대상으로 연구하는 해양 천연물 연구의 현 상황에서는 필연적으로 연구 가치가 가장 높다고 추측되는 생물만을 선택하여 연구하게 되고, 한 연구진이 우수한 결과를 얻은 생물을 여러 연구진이 집중적으로 연구한 뒤, 신물질 추출할 가능성이 줄어들어 든다는 판단이 내려지면 곧 다른 생물로 이동하는 등, 유행에 지극히 민감한 연구를 하고 있다. 대표적인 예로서 70년대 후반까지 가장 많이 연구되었던 대형 해조류는 전체의 해양에서 지극히 적은 일부지역에 서식하는 특정 해조류의 천연물이 연구가 많이 되었다는 이유로 80년대 후반에는 전세계의 주요 해양 천연물 연구진의 관심에서 완전히 벗어난 상태이고 생리 활성물질의 발견 가능성이 높다고 새로이 인식된 tunicates를 많은 연구진에서 집중적으로 연구하고 있다.

변화의 두 번째 요인으로는 이 분야가 여러 다른 분야와 맺고 있는 밀접한 연관관계 및 그에 수반하는 높은 학문적, 산업적 응용성이다. 해양 천연물 연구의 타분야와의 연관과 응용성은 이 분야 연구가 갖는 가장 중요한 장점임과 동시에 이 분야가 타연구 분야에서 일어난 변화나, 사회적, 산업적 요구의 변화에 큰 영향을 받음을 의미한다. 일례로 70년대에서 80년대 초에 이르는 기간 동안에는 의약계의 중요 관심사가 항암제(antineoplastic agents)의 개발이었으므로 해양 천연물 연구도 항암 효과를 가진 물질의 발견에 주력하였으나, 80년대 중반이후에는 AIDS에 대한 치료 방법의 개발이 의약계의 주요 관심분야로 등장함에 따라 천연물 연구도 항virus성물질의 발견으로 이동하였다.

마지막으로 기기 및 분석방법의 변화를 들 수 있다. 지나 20 여년간 유기 분석기기 및 그 운용방법은 수년을 주기로 하여 혁신적인 변화를 가져 왔다. 특히 고성능

FT-NMR(Fourier transform nuclear magnetic resonance) 분광기의 발명과 이를 이용한 2-D(2-dimensional)실험은 천연물의 구조 결정에 소요되는 시간을 매우 단축시켰고, FABMS(fast atomic bombardment mass spectroscopy)의 발견은 유기물질의 분자식의 결정에 있어서, 종래의 원소분석(element analysis)의 부정확성과 다량의 시료가 요구되던 문제점들을 해결하였다. 그러므로 거의 수년을 주기로 하여 양산된 새로운 분석 기기 및 실험방법은 필연적으로 이 들을 필수적으로 이용하는 해양 천연물 연구의 범위나 연구 방향에도 많은 변화를 초래하였다.

현재까지 해양 천연물 연구의 방향과 대상을 계속적으로 변화시켜온 상기의 주요 요인들은 미래에도 상당기간 존속할 것이 확실하므로 미래의 해양 천연물 연구도 끊임 없는 변화를 계속할 것이고 그에 따라 미래의 연구 방향에 대한 조망 또한 매우 어려운 실정이다. 그러나 지난 수 년간의 변화와 관련분야의 발전상을 분석하면 향후 최소 10 여년간에 일어날 해양 천연물 연구진의 연구 수행 방법, 대상지역과 주요 생물 및 주요 연구과제의 변화에 대한 전망이 상당 부분 가능하다.

2) 연구의 수행방법

연구의 수행 방법에 있어서는 첫째 각국의 정부기관이나 국립 연구소등이 현재까지의 방식인 연구비의 지원이나 자문등의 측면지원에서 벗어나, 자체내에서 본격적인 연구를 수행하거나 민간 연구단체의 활동에 적극적으로 참여할 것이 예상된다. 이미 미국의 NIH(National Health Institute)와 NCI(National Cancer Institute)에서는 민간 연구진에 대한 연구자금지원의 댓가로 수 천종의 해양 생물을 다량 공급받아 항암제와 항virus제의 독자적인 개발에 착수하였으며, Australia에서도 반관반민 연구소인 AIMS(Australian Institute of Marine Sciences)에서 해양 천연물 연구를 최우선 과제로 선정하여 집중적으로 연구하고 있다(Suffness & Thompson, 1988; Baker, Personal

comm.). 이러한 정부기관 주도의 연구는 집중적인 투자와 효과적인 운용으로 우수한 결과가 예측되므로 여러 나라에서 상기 두 나라의 선례를 따를 것으로 예상된다.

한 편 기존의 대학 연구진에서는 연구 대상지역이 점차 원거리로 이동하게 되어 그에 따르는 연구비의 충당과 국가간에 발생하는 정치적인 문제의 해결을 위하여 더욱 긴밀한 상호협조체제하에서 연구를 수행할 것이다. 미국 Scripps연구소의 Fenical과 Faulkner 그룹, California대(Santa Babara)의 Jacobs 그룹, Rhode Island의 Shimizu 그룹, Cornell대의 Clardy 그룹과 Utah대의 Ireland그룹등 5개 대학의 해양 천연물, 약학 및 결정화학 연구진이 89년에 연합체를 결성하여 남부 Philippine의 Zamboanga에 임해 실험실을 설립하여 Philippine 근해에 서식하는 microorganisms에서 tunicates에 이르는 거의 모든 해양 생물을 5-7년간 계획으로 집중 연구를 시작한 것은 큰 주목을 끌고 있다.

해양 천연물의 막대한 응용 가능성에도 불구하고 70년대의 Roche나 80년대의 Sea Pharm사등의 예가 나타내는 바와 같이 산업계에서 직접 해양 천연물연구를 수행하는데 대해서는 오랜 기간 회의적인 견해가 지배적이었으나, 최근의 Smith-Kline, Bristol-Myers, Johnson & Johnson등 대 제약회사의 동향을 보면 이 들이 오랜 기간 견지해온, 대학 혹은 비영리 민간 연구소에 연구자금을 지원하고 생리 활성도의 측정을 도우는 등의 간접적인 참여에서 벗어나 그들의 신 의약품 개발 연구진에 다수의 해양 천연물 화학자를 고용하여 독자적인 해양 천연 의약품 개발에 착수하고 있다. 그들의 막대한 재력과 집중적인 연구 인력의 투입능력으로 볼 때 90년대의 해양 천연물 연구의 상당 부분 특히 신물질의 응용부분은 제약회사등 산업계 연구진에 의하여 이루어질 가능성이 매우 높다.

3) 연구 대상 생물 및 대상 지역

향후 10 여년간의 주요 연구 대상생물로는 생리 활성물질의 추출 가능성이 다른 해양 생물에 비하여 상대적으로 높은 tunicates와 bryozoans이 집중적으로 연구될 것으로 예상된다. 지난 20 여년간 가장 많이 연구가 되었던 sponges 또한 종류가 매우 다양하고 추출되는 천연물의 구조 또한 거의 모든 형태의 2차 대사물질을 망라하고 있으므로 상당기간은 연구가 계속될 것이다. Unicellular algae는 지금까지 환경에 미치는 영향이 큰 dinoflagellates에만 연구가 집중되었는데 점차로 diatoms등 다른 algae로 관심이 이동할 것이다.

장기적인 안목으로 해양 천연물 연구의 대상 생물을 전망할 때 가장 중요한 생물로 지목되는 것은 해양 미생물이다. 엄청난 규모의 연구가 오랜 기간 진행되어온 육상 미생물과는 달리 해양 미생물은 배양의 어려움과 많은 인력과 연구비가 소요되는등의 문제점으로 인하여 신물질 추출을 위한 연구 대상생물이 되지 못하였으나 최근 미국의 Fenical그룹과 일본의 Yasumoto그룹에서 해양 미생물도 육상 미생물과 마찬가지로 다양한 구조의 신물질을 생산한다는 증거를 발견함으로써 관심이 집중되고 있어 가까운 시일내에 주된 연구 대상생물이 될 것이 확실하다(Okami, 1986; Yotsu et al, 1987; Gil-Turnes et al, 1989; Gustafson et al, 1989). 더욱이, 미생물에서 추출된 천연물은 대형 생물에서 추출된 것보다 구조가 훨씬 다양하고, 천연물의 응용에 있어서의 최대 문제점인 물질의 대량 추출이 용이하기 때문에 해양 미생물에 대한 연구는 향후 수십년간 육상 미생물에 필적할 정도로 집중적인 투자가 예상되며 무수한 생리 활성물질이 추출될 것이다.

해양 미생물중 특히 중점적으로 연구가 될 것으로 추측되는 것은 크게 4 종류로 그들은 symbiotic bacteria, actinomycetes, halophilic archaeobacteria 및 patho-

genic lower fungi등이다. 이 들중 symbiotic bacteria는 대형 해양 생물에서 추출된 천연물의 상당수가 실제로는 이 들에 의하여 합성되었다는 증거가 발견되고 있으므로 (제 IV장, 3. 해양 동물에서 추출된 미생물) 천연물의 원천으로서의 연구가치가 매우 높을 뿐만 아니라, 숙주 생물의 병원균에 대한 화학적인 방어에도 기여하기 때문에 생태학적인 측면에서도 연구가 집중될 것이다(Yotsu et al, 1987; Gil-Turnes et al, 1989).

천연물 연구에 있어서 actinomycetes가 차지하는 중요한 위치는 육상에서 이미 여실히 증명되었다. 해양 환경에도 다양한 actinomycetes가 서식하고 있으므로 이들로 부터 생리 활성물질을 추출하려는 시도는 충분한 당위성을 갖고 있다(Okami, 1986; Gustafson et al, 1989).

Archaeobacteria는 일반적인 환경하에서 서식하는 eubacteria와는 달리 고염도, 고열 등 특수한 환경하에서만 서식하는 특이한 종류의 미생물로서 그들은 체내의 화학적인 성분이나 효소체계가 일반적인 bacteria와 전혀 다르므로 최근에는 bacteria에 포함시키지 않는 경향이 농후하다. Archaeobacteria의 천연물에 대한 연구는 그들의 서식 환경이 매우 특수하고 배양이 어려워 육상에서나 해양에서나 현재까지 연구가 전혀 되어 있지 않으나 조간대의 내만이나 salt marsh등에는 archaeobacteria중 채집이나 배양이 비교적 용이하다고 알려진 다양한 halophilic archaeobacteria가 서식하므로 특이한 효소체계를 가진 이 들에 대한 천연물 화학적 연구는 시도할 가치가 매우 클 것이다 (Jabor, personal comm.).

마지막으로 해양에 서식하는 fungi 또한 그 종류가 매우 다양하다. Fungi중 특히 주목을 끄는 것은 해양 동식물에 기생하여 질병을 일으키는 lower fungi이다(Jones, 1976; Shin, 1989). Pathogenic fungi로부터 다양한 생리 활성물질이 추출되는 것은 육상의 예에서 이미 증명이 되었다(Turner & Aldridge, 1983). 그러므로 해양의 pathogenic fungi의 대부분을 구성하는 lower fungi 또한 가까운 시일 내에 생리 활성

물질의 중요한 원천으로 등장할 것이다.

해양 천연물 연구를 위한 생물 채집의 대상지역 또한 계속적으로 확장되고 있다. 현재 중요 연구진의 활동지역의 이동상과 그들의 주된 관심 생물의 분포를 고찰할 때 가까운 장래에 주요 연구 대상지역으로 포함될 것이 확실시 되는 지역은 Philippine과 Indonesia를 포함하는 서부 태평양 일대, Seychelles Islands를 중심으로 한 서부 인도양, 서부 Australia 및 남극의 천해이다. 이 들 지역중 특히 남극은 현재까지의 천연물 연구가 주로 열대와 온대의 남부지역에 서식하는 생물에 국한되었는데 비하여, 전혀 다른 물리적 환경하에서 다양한 저서 생물이 그 근해에 서식하므로 기존의 해양 천연물과는 상이한 구조와 생리 활성도를 가진 신물질이 다수 추출되어 해양 천연물의 새로운 보고로 등장할 것으로 추측된다.

4) 연구의 방향

장래의 해양 천연물 연구의 방향에 있어서는 현재까지 주로 진행되어온 생물로부터 천연물을 추출하여 그 구조와 생리 활성도를 측정하는 전통적인 방식이 앞으로도 상당기간 지속될 것이나 몇 가지 새로운 방향의 연구가 시작될 것으로 전망된다. 이들은 크게 학문적인 연구 영역의 확대와 천연물의 산업에의 응용 및 천연 생리활성물질의 대량생산으로 나눌 수 있다.

연구 영역의 확대로는 먼저 새로운 분광방법을 이용한 거대물질의 구조결정이다. 생물체로부터 추출되는 생리 활성물질의 상당수는 분자량이 매우 큰 단백질이나 polysaccharides, glycoproteins들로서 아주 최근까지는 X-ray 결정화학적 방법을 제외하고는 이 들 거대 분자의 구조를 결정할 방법이 전무하였기 때문에 이 들은 천연물 화학의 영역에서 벗어나 있었다. 그러나, 최근에 개발되기 시작한 3차원 혹은 4차원적 NMR 방법은 이 들 거대 분자의 구조에의 접근을 상당히 용이하게 만들었다(Fesik et

al, 1989; Griesinger et al, 1989; Kessler et al, 1990; Schmieder et al, 1990).
그러므로 가까운 장래에 이들 수용성 거대 생리 활성물질의 구조에 대한 연구가 해양
천연물 연구진에서 매우 활발히 전개될 것이다.

해양 천연물 연구의 영역은 약화학(medicinal chemistry) 방향으로도 확대될 것이
다. 천연 생리 활성물질의 생체내에서의 유기화학적 반응기작을 연구하고, 천연물로부터
생리 활성도가 강한 유도체를 합성하는등 약화학의 여러 분야는 오랜 기간 약학 연
구진에 의하여 독점되어 왔으나, 유기화학과 분광학의 기술이 축적된 천연물 화학 연
구진에서는 자체내에서 구조가 결정된 다량의 천연물을 보유하고 있으므로 약화학적
문제의 해결이 약학 연구진보다 훨씬 용이하다. 그러므로 최근에는 일부의 해양 천연
물 연구진에서는 천연 생리 활성물질의 용액내에서의 3차원적 형태나, 천연물과 DNA의
결합등에 대한 연구를 2-D NMR방법을 이용하여 접근하려는 시도를 하고 있고, 구조가
밝혀진 천연물을 다량 추출하여 그 작용기를 변화시킨 유도체를 합성하여 생리 활성도
를 측정하는등 약화학 분야로의 영역의 확대를 활발히 시도하고 있다(Fenical,
Personal comm.). 이러한 천연물을 이용한 약화학적 연구는 학문적인 목적이외에도 그
연구 결과가 신의약품의 생산과 직결되는등 경제성이 매우 높아 해양 천연물 연구의
중요한 부분으로 등장할 것이다.

상기한 학문적인 영역의 확대이외에도 향후의 해양 천연물 연구는 경제성이 높은
천연물의 응용에 더욱 주력할 것이 확실하다. 천연물을 이용한 응용의 대표적인 것은
물질특허의 획득으로 생리 활성물질의 물질특허의 획득은 그것으로부터 개발될 신의약
품의 시장성이 매우 크므로 80년대 이후 모든 해양 천연물 연구진에서 깊은 관심을 갖
고 노력하고 있다. 물질특허의 대상은 앞으로 구조가 결정될 새로운 형태의 생리 활성
물질에만 국한되는 것이 아니고 기존의 알려진 물질중에서도 유사구조의 물질이 보고
되지 않은 천연물도 다시 추출하여 생리 활성도를 측정한 후 강력한 생리 활성물질의
경우에는 특허의 획득이 가능하므로(1. 역사적 배경 참조) 이들 기존의 해양 천연물

을 재추출하여 응용성을 조사하는 연구 또한 매우 활발할 것이다. 최근에 성공한 대표적인 사례로는 1980년에 Hawaii대의 연구진에 의하여 그 구조가 보고된 sponge의 대사물질인 manoalide가 그 후 California대의 해양 천연물과 약학 연구진의 공동 연구로 강력한 소염 효과가 있음이 밝혀져 80년대 중반 이후에 30 여개국에 특허가 출원된 사례를 들 수 있다(De Silva & Scheuer, 1980; Faulkner & Jacobs, Personal comm.).

천연물의 이용은 신의약품의 개발에만 국한되는 것이 아니고 환경적인 문제나 생물의 양식에서 발생하는 문제의 해결에도 이용이 가능하다. 이 분야의 연구는 아직 대단히 미미하나 세인의 관심이 집중되고 있으므로 가까운 시일내에 많은 해양 천연물 연구진에서 이 방향으로도 연구를 시작할 것으로 전망된다. 최근에 미국 Scripps 연구진에 의하여 보고된, symbiotic bacteria에서 추출된 indole계 물질인 isatin을 이용하여 새우 양식의 큰 문제점이었던 진균류에 의한 질병을 예방할 수 있다는 연구결과는 이 분야의 효시로서 큰 관심을 모았다(Gil-Turnes et al, 1989).

향후의 해양 천연물 연구진의 중요과제로 등장할 것으로 예상되는 분야는 생리 활성 내지는 기타의 응용가능성이 큰 물질의 대량 생산이다. 현재까지 해양 천연물의 대량 생산이 성공한 예가 보고되지 않았으나 신물질의 산업적인 응용을 방해하는 가장 큰 요인이 대량생산의 어려움임을 생각할 때 이 문제의 해결을 위한 노력은 조만간 본격적으로 시작될 것이다. 대량 생산의 방법으로 예상되는 것은 유전공학의 기법을 이용하는 것과 해양 생물의 대량 양식등인데 먼저 유전공학은 그 적용 범위가 무한정이므로 연구가치가 대단히 높으나, 이 방법을 적용하기 위해서는 먼저 대상 생물의 genetic mapping을 통하여 목표하는 천연물의 생산을 지시하는 유전자의 부분을 결정해야 하는등 선행되어야 할 연구가 많아 가까운 시일내에는 실현이 어려울 것이다.

가까운 장래에 가시화될 가능성이 더욱 큰 천연물의 대량 생산방식은 양식이다. 응용하고자 하는 천연물을 생산하는 해양 생물을 대량으로 양식하여 천연물을 추출하는 것은 비용이 비교적 저렴하고 단기간에 양식 방법의 개발이 가능할 것으로 생각되

는 해양 생물이 적지 않아 많은 관심을 모으고 있다. 대량 양식의 대상 생물로는 갈조류에 속하는 해초들과, 원색동물, 극피동물, 연체동물등의 해양동물들이다. 비록 실패는 하였으나 최근 미국 Hawaii대의 Bruening 그룹에서 항암제를 다수 생산하는 원색동물의 양식을 시도한 것은 천연물의 추출을 목표로 한 해양 생물의 양식이 가까운 시일 내에 시도될 것임을 의미한다(Bruening, Personal comm.).

결론적으로 해양 천연물 연구는 연구 영역의 확대와 새로운 응용 방법의 개발을 통하여 향후 상당기간 계속적으로 분야가 확장되며 학문적, 산업적으로 막대한 기여를 할 것이 확실시 된다.

제 VI 장. 중장기 연구 계획

선진국에서는 일찌기부터 해양 천연물 연구의 막대한 학문적, 산업적 중요성을 인식하고 집중적으로 연구해 온 결과 오늘날에 이르러서는 눈부신 발전상을 보이고 있다. 그러나 국내에서는 인식의 부족으로 이 분야에 대한 연구가 전무한 실정으로 본격적인 연구가 대단히 시급하게 요구된다. 후발국가로서 최단시일내에 선진국과의 연구 수준의 격차를 없애고, 효과적인 연구를 수행하여 우수한 결과를 획득하기 위해서는 기존의 외국의 연구결과에 대한 분석과 미래의 연구 방향에 대한 전망이 선행되어야 하는 바 이는 IV장과 V장에서 언급하였다. 따라서 본장에서는 앞의 장들에서 다룬 분석과 전망을 기초로 하여 국내에서의 효과적인 연구를 위한 5년 내지 10년 이상의 중장기 계획을 수립하였다. 본장에서는 먼저 국내에서 해양 천연물 연구를 수행하는데 따르는 문제점을 살펴 본 뒤 본 연구소와 같은 전문연구소에서 수행가능할 것으로 생각되는 연구계획을 세우고 실험 방법을 기술한 뒤 이를 위하여 소요될 인력과 기기 및 시설을 검토하였다.

1. 문제점

국내에서 해양 천연물 연구를 수행하는데 직면하리라고 예측되는 문제점은 크게 두 가지 즉 훈련 받은 연구인력의 확보와 관련분야와의 협조체계의 수립이다. 먼저 연구인력 확보의 어려움에 대하여 살펴 보면 국내에서 해양 천연물에 대한 강의나 연구를 하는 대학의 연구진이 전혀 없어서 국내에서 훈련 받은 연구인력을 충원하는 것이 불가능하고, 외국에서도 해양 천연물은 비교적 소수의 연구진에서만 집중적으로 다루는 분야이므로 내국인으로서 훈련 받은 인원이 상당히 드물다. 그러므로 부득이하게

관련분야를 전공한 인력으로 연구진의 상당수 혹은 거의 전부를 충원한 뒤 이들을 재교육하여야 하는데, 이를 위해서는 많은 시간과 노력이 소요될 것이다.

훈련 받은 연구인력 확보보다 더욱 큰 문제점은 관련분야와의 협조체계의 수립이다. 학문적인 면에서 천연물 연구의 최대 장점이자 단점은 이 분야가 대단히 종합적인(interdisciplinary) 학문이라는 점이다. 즉 천연물 연구는 많은 인접분야의 연구에 필수적일 뿐만 아니라 역으로 관련분야의 협조 또한 효과적인 천연물 연구에 절대적으로 필요하다. 그러므로 관련분야의 수준이 높은 경우에는 해양 천연물 연구 또한 단기간에 그 수준을 매우 향상 시킬 수가 있으나, 관련분야의 수준이 낮아 연구에 필수적인 정보의 획득이 불가능할 경우에는 효과적인 해양 천연물 연구에 큰 장애가 된다. 현재 국내의 실정은 해양 천연물 화학이 불가분의 관계를 맺고 있는 해양 생물의 분류학과 생태학, X-선 결정화학 및 약학등의 수준이 외국에 비해서 상당히 낙후되어 있는 형편이다.

예를 들어 현재 외국에서 해양 천연물 연구의 중점과제로 주목을 받고 있는 저서군체 동물을 국내에서 연구하는 경우 우리 나라 근해에 서식하는 이들 동물의 종류와 분포에 대한 정보가 드물어서 채집 대상 지역의 선정에 어려움이 많다. 더욱이 이들 생물에 대한 생태학적 지식이 거의 전무하여 선진국에서 오늘날 연구 대상 생물 채집의 불문물로 통용되는, 생태적으로 특이한 생물이 일반적으로 흥미 있는 천연물을 보유하고 있으므로 이들을 집중적으로 채집하는 방법이 아닌, 외국에서의 70년대 초 채집방법이었던 무작위 채집을 해야 하므로 천연물을 생산하지 않는 저서 생물을 다수 채집하게 되어 그 결과 시간과 인력의 낭비가 막심할 것이다. 또한 유기화합물의 X-선 결정화학 연구진이 매우 드물어 추출된 천연물의 결정화학적 자료가 필요할 경우 큰 난관으로 등장할 것이며 생리 활성도를 측정할 약학 연구진 또한 국내 연구진의 관심이 몇 가지의 활성도에만 편중되어 있으므로 구조가 결정된 신물질의 응용방안의 강구에도 어려움이 많다.

이러한 관련분야의 낙후된 수준에 기인한 효과적인 협조체계 수립의 어려움은 단 기간내에 해소될 성질의 것이 아니므로 부득이하게 외국의 관련분야 연구진과의 공동 연구내지는 협조 의뢰를 하여야 되고 이 경우 신물질의 응용등에 있어서 분쟁의 소지를 안게 된다.

2. 연구 계획

해양 천연물 화학은 대단히 동적인 분야의 학문으로서 지난 20 여년 간 끊임 없이 연구의 영역이나 연구 대상 생물과 지역 그리고 연구 방법이 변화하여 왔으며 이러한 경향은 미래에도 계속될 것이 확실하다(제 V 장, 3. 미래의 연구 동향). 그러나 국내의 실정은 현재까지 이 분야에 대한 본격적인 연구가 전혀 없었기 때문에 외국에서 가까운 장래에 시도될 것으로 전망되는 새로운 방향의 연구 즉 거대물질의 구조 결정이나 천연물의 약화학적 연구 혹은 대량 생산기법의 발견등은 앞으로 상당 기간 동안 국내에서는 연구가 불가능할 것이다.

그러므로 국내의 현실을 감안한 최선의 연구 방법은 현재 외국에서 많은 연구진에서 수행하는 전통적인 연구 방법 즉 해양 생물로부터 천연물을 추출하여 그 구조를 결정하고 천연물의 응용방안을 강구하는 연구를 향후 최소 5-8년간은 계속하며, 그 동안에 이루어질 기술 축적을 바탕으로 하여 외국에서 새로운 방향의 연구가 가시화될 때 빠른 시일내에 그 분야로 이전하는 것이 최상일 것이다.

해양 천연물 연구 수행을 위한 추진전략과 세부적인 연구 방법에 대해서는 다음 항에서 다루었으므로 여기서는 연구 대상 생물과 지역 그리고 천연물의 응용방안에 대하여 살펴 보면 먼저 연구 대상 생물로는 저서 동물 특히 군체 동물과 미생물이 연구 가치가 가장 클 것이다. 군체 동물은 현재 외국의 연구진에서 가장 중점적으로 연구하는 생물이고 강력한 생리 활성도를 가진 천연물이 계속적으로 발견되고 있으므로 국내

에서도 이들을 대상으로 연구를 하는 것이 효과적일 것이다. 군체동물중 특히 연구 가치가 높은 것은 sponges, tunicates, bryozoans 및 soft corals 등이다. 다른 대형 해양 생물 특히 대형 해조류는 연구할 가치가 충분하나, 알려진 천연물의 수가 많고 현재 외국의 연구진의 주요 관심사가 아니므로 국내에서 연구가 시급하지 않다.

저서 군체 동물외에 중점적으로 연구되어야 할 생물은 해양 미생물이다. 미생물이 미래의 해양 천연물 연구의 핵심 생물로 등장할 것은 의심할 나위가 없다(제 V 장, 3. 미래의 연구 동향). 또한 그 종류가 다양하고, 천연물의 대량 생산이 용이하기 때문에 해양 미생물의 천연물에 대한 연구는 향후 수십년 간 대단히 활발하게 수행될 것으로 전망하는 것이 일반적인 견해이다. 더우기 해양 미생물에 대한 연구는 외국에서도 아직 초기 단계이므로 국내에서 본격적인 연구를 시작하여 집중적인 투자를 할 경우 빠른 시일내에 외국의 수준에 접근하여 우수한 결과를 양산할 가능성이 크다. 해양 미생물중 actinomycetes가 연구하기에 가장 적합할 것으로 추측되는데 그 이유는 이 종류의 bacteria로부터 생리 활성물질이 추출될 가능성이 매우 크고 다른 해양 미생물(symbiotic bacteria나 lower fungi 등)에 비하여 생태학적 지식이 덜 요구되기 때문이다(Okami, 1986).

저서 군체 동물과 미생물외에 연구할 가치가 크다고 생각되는 생물은 dinoflagellates 등 단세포 조류이다. 이들은 우리 나라 연안의 생태계에 영향을 크게 미치는 생물이므로 환경적인 문제를 해결하는 차원에서 반드시 연구가 되어야 할 것이다. 그러나, 다른 해양 생물과 달리 배양이 어렵고, 이들에 대한 천연물 연구의 궁극적인 목표가 신물질의 추출외에도 환경적인 문제의 이해와 해결 방안의 강구에 있으므로 해양 생물학 및 생태학 연구진과의 공동 연구가 필수적일 것이다.

중점 연구 대상 지역으로는 우리 나라 근해와 남극의 천해 그리고 서부 태평양을 주로한 열대 해역을 들 수 있다. 먼저 우리 나라 근해는 이 곳에 서식하는 해양 생물의 천연물이 전혀 연구가 되어 있지 않으므로 신물질이 추출될 가능성이 매우 크다.

특히 중점적으로 연구가 되어야 할 지역은 제주도의 남부 해안으로 아열대 해역의 최북단에 해당하는 이 지역은 생물상이 다른 지역과 매우 다르고, 외국에서 다양한 생리활성물질이 추출되고 있는 coelentrates가 많이 서식하기 때문이다.

장기적인 안목으로 집중적인 연구를 하여야 할 지역은 남극의 천해이다. 이 지역에 서식하는 생물은 채집이 어려울 뿐만 아니라 생리활성물질이 추출될 확률이 위도에 반비례한다는 것 즉 열대 지방의 생물에서 생리활성물질을 추출할 가능성이 가장 높고 고위도 지역으로 이동할 수록 가능성이 낮아 진다는 통설이 오랜 기간 해양천연물 학자와 해양생태학자들을 지배하였기 때문에 연구가 거의 되지 않았다. 그러나 최근의 시험적인 연구는 극지의 생물로부터 생리활성물질을 추출할 가능성이 열대의 생물에 비하여 전혀 못하지 않다는 결과를 보여 주고 있다(Fenical, Personal comm.).

더우기 이 곳에 서식하는 생물은 열대의 생물과는 전혀 다른 물리적 환경하에서 생존하므로 그 효소체계도 다를 것이고 그 결과 생성되는 천연물의 구조도 열대의 천연물과는 상이한 신물질이 다수 추출될 것이다. 그러므로 기존 외국의 연구진이 현재까지 관심을 기울이지 않은 이 지역의 해양생물을 집중적으로 연구하는 것은 학문적으로나 산업적으로나 그 가치가 대단히 클 것이다. 극지중에서 북극은 정치적인 이유로 생물의 채집에 어려움이 많을 것이나 남극은 우리 나라의 연구소가 설립되어 있어서 생물의 채집에 어려움이 없을 것이므로 남극을 연구대상으로 삼아야 할 것이다.

우리 나라 근해와 남극의 천해 이외에 또 하나의 가능한 연구 대상지역은 열대의 서부 태평양 지역이다. 전기한 바와 같이 열대의 해양 생물로부터 추출된 신물질의 대부분은 카리브해와 중부 태평양 일대에 서식하는 생물로부터 얻어 졌는데 오랜 기간의 연구로 이들 지역에서 신물질을 추출할 가능성이 점차 감소하는 경향을 보임으로써 외국의 주요 해양천연물 연구진의 관심이 서부 태평양으로 최근에 이동하고 있다(제 V 장, 3. 미래의 연구 동향). 그러므로 우리 나라에서도 비교적 근거리에서 위치한 Philippine과 Indonesia등 서부 태평양 지역에 서식하는 생물을 연구함이 바람직할 것

이다. 다만 타국의 영해에서 시료를 채취하는 데 발생할 정치적인 문제의 해결을 위하여 그 지역의 해양 천연물이나 관련 분야 연구진과의 공동 연구를 추진하여야 할 것이다.

구조가 결정된 신물질의 응용 방법은 매우 다양하지만 국내의 여러 여건을 고려할 때 가능성이 가장 큰 것은 생리 활성도에 의거한 신의약품의 개발이다. 신의약품중 특히 관심이 집중되고 있는 것은 항암(anticancer), 항virus, 소염(anti-inflammatory), 항진균(antifungal), 심장계(cardiovascular) 및 면역억제(immunosuppressing)등의 효과를 가진 물질이다. 이들 생리 활성도중 일부는 측정이 비교적 용이하여 천연물 연구진에서 단독으로 신의약품의 개발 가능성을 알 수 있으나 다수의 생리 활성도는 부득이 국내외의 학계나 산업계의 전문 연구진과의 공동 연구나 분석의뢰를 하여야 할 것이다.

3. 추진 전략과 연구 방법

해양 천연물 연구의 과정은 크게 다음의 다섯 단계로 이루어 진다.

- 1) 연구 조건의 확립
- 2) 연구 대상 생물의 선택, 채집 및 배양(미생물)
- 3) 천연물의 추출 및 정제
- 4) 천연물의 구조 결정
- 5) 천연물의 응용 방안 강구

각각의 단계가 다시 여러 과정으로 세분되므로 실제로는 대단히 긴 시간과 많은 인력이 요구된다. 더우기 천연물 연구는 여타의 자연과학의 분야들이 일반적으로 실험이나 이론의 어느 한쪽에 치우쳐 있는데 비하여 천연물을 추출하여 분광자료를 얻기까지는 실험의 비중이 큰 과학이나 분광자료를 해석하여 구조를 결정하는 데는 이론적

인 노력이 많이 필요한 복합적인 분야이다. 그러므로 효과적인 해양 천연물 연구를 위해서는 면밀한 계획과 추진전략하에서 연구를 수행해야 하는데 다른 자연과학분야의 연구에서 일반적으로 요구되지 않는 천연물 연구 특유의 추진전략을 증장기 연구계획과 부합시켜 살펴 보면 다음과 같다.

먼저 연구인력의 구성(4. 인원, 기기 및 시설 참조)에 있어서 천연물 연구는 분리된 천연물의 분광학 및 유기화학적 실험자료로부터 천연물의 구조를 결정하는 능력에 연구의 성패가 달려 있으므로 이러한 능력을 갖춘 1-2인의 연구원이 모든 세부연구사업의 핵심이 되어야 하고 생물의 채집이나 배양, 천연물의 추출 및 분광자료의 획득등을 담당하는 기타의 연구원은 이들 핵심 연구원을 보조하는 역할을 수행하여야 한다. 연구에 소요되는 시간도 나머지 과정이 대체로 수 일에서 수 주일 걸리는 데 비하여 자료의 해석은 수 개월에서 수 년이 소요되는 경우가 대부분이고 개인의 능력에 따라 많은 차이를 나타내므로 구조를 결정할 능력이 있는 연구원의 충원이 성공적인 연구사업의 수행에 절대적으로 필요하다.

상기한 바와 같이 해양 천연물 연구는 그 과정이 많아 개개의 연구과제를 수행하는데 매우 장시간이 소요되므로 수 개의 연구과제를 동시에 수행하는 것이 많은 결과를 얻어내는 데 용이하다. 국내에서 중점적으로 연구가 되어야 할 해양 생물은 저서 군체 동물과 미생물이므로(2. 연구계획) 이 두 가지 종류의 생물을 동시에 연구하는 것이 바람직하다. 저서 군체 동물의 경우는 채집한 생물로부터 천연물의 추출이 즉시 가능하지만 미생물의 경우는 미생물의 분리와 배양, 중점연구대상 생물의 선정 및 대량 배양등 천연물의 추출에 이르기까지 선행되어야 할 과정이 길기 때문에 이 두 가지의 대상 생물을 동시에 연구하는 것이 과제간의 time-lag을 없앨 수 있어서 연구에 소요되는 시간이나 과제의 운용상 효과적이다. 더우기 해양 미생물과 저서 생물의 채집은 동시에 가능한 이점이 있다.

본 보고서에서 수 차례 지적한 바와 같이 해양 천연물 연구의 거의 모든 단계에

결쳐서 관련 분야의 협조가 매우 중요하다. 그러므로 높은 수준의 연구를 수행하고 있는 관련 분야 연구진과의 협조 체계를 본격적인 해양 천연물 연구 사업을 시작하기 전에 수립하여야 한다.

해양 천연물 연구의 과정과 실험방법을 세부적으로 나열하면 다음과 같다 (Fig. 6-1).

- 1) NMR등 천연물의 구조 결정에 필수적인 분광기기들과 HPLC등 천연물의 분리기기, 그리고 저온 냉동고등 생물의 보존기기등 모든 설비를 완료한다.
- 2) 우수한 연구 인력을 확보하여 실험기기의 사용법등을 집중적으로 교수한다.
- 3) 생물의 분포에 대한 자료, 생물학 및 생태학 전문가들의 자문과 현장 답사의 결과를 종합하여 연구대상 생물의 채집 장소를 선정한다.
- 4) 스킨, 스쿠바 다이빙이나 예망(dredge)등을 사용하여 여러 종류의 생물 표본을 채집하여 분류학자들에게 생물의 분류를 의뢰한다.
- 5) 표본으로부터 유기용매를 사용하여 추출된 물질의 TLC, NMR분광 및 기초적인 생리 활성도의 측정 결과에 의거하여 중점연구대상 생물을 선정한다.
- 6) 중점연구대상 생물을 다량 채집하여 유기물질을 추출한다.
- 7) 감압고속 크로마토그래피와 silica 및 역상 HPLC등을 이용하여 천연물을 분리, 정제한다.
- 8) 극성도가 유사한 물질은 Chromatotron을 이용하거나 Sephadex-LH 20 입도 분리방법을 이용하여 분리한다.
- 9) 순수하게 정제된 천연물은 NMR 및 기타 분광법을 사용하여 자료를 얻는다.
- 10) 분광자료를 정밀히 해석하여 물질의 구조를 결정한다.
- 11) 유기화학적 방법과, 결정물질의 경우는 X선 분광법을 이용하여 물질의 구조를 확인한다.
- 12) 구조가 밝혀진 천연물은 국내외 약학 연구진과 공동으로 생리 활성도를 측

RESEARCH PROCEDURE

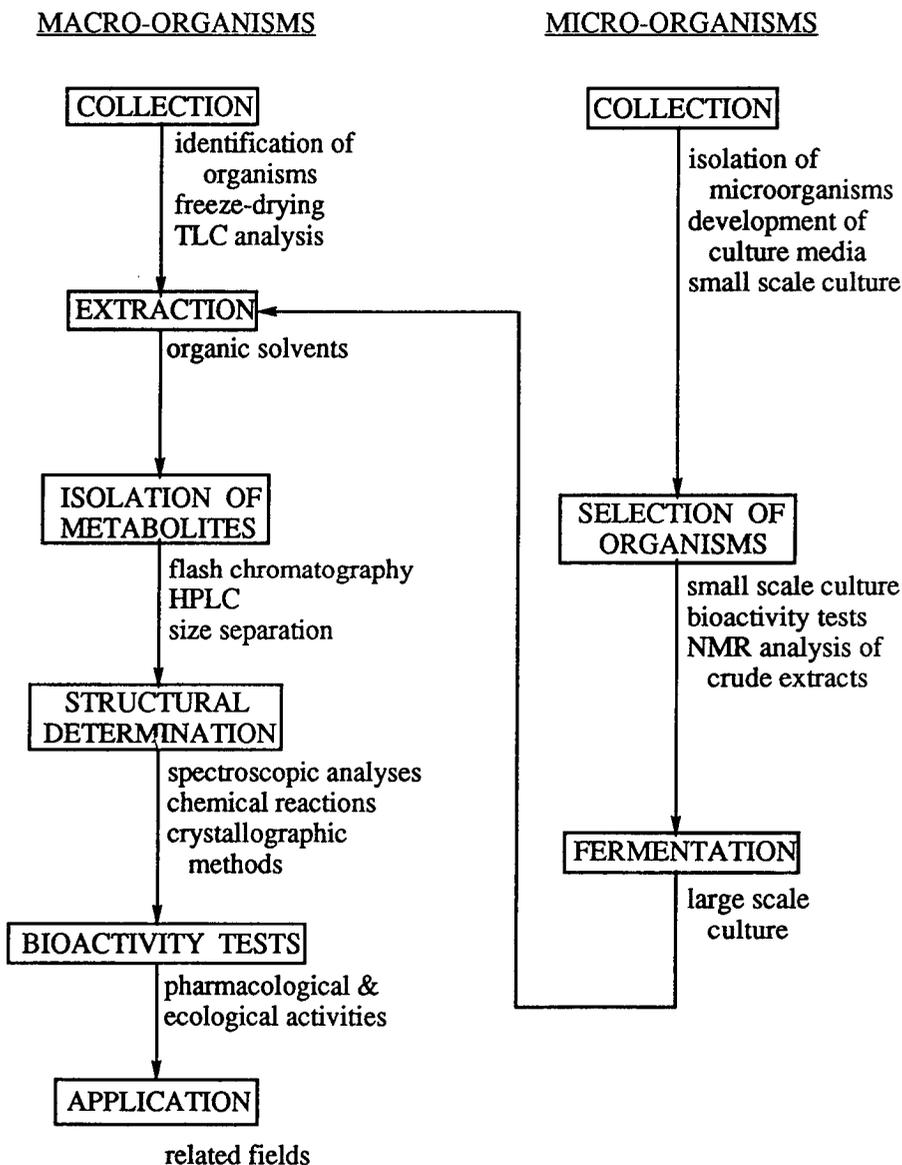


Fig. 6 - 1. Research procedure of natural products chemistry.

정하고, 생태학자들과 공동으로 생태학적인 응용 가능성을 연구한다.

- 13) 응용 가능성이 높은 천연물의 경우 물질특허등 실제적인 응용 방안을 강구한다.

해양 미생물에 대한 연구과정은 천연물을 분리하기 전에 다음의 과정을 거쳐야 한다.

- 1) 퇴적물, 해수, 대형 해양 생물등 다양한 해양 환경으로부터 가능한 많은 수의 해양 미생물을 채집한다.
- 2) 미생물학적 실험기법을 이용하여 이들을 분리한다.
- 3) 분리된 모든 미생물을 배양한다.
- 4) 배양액으로부터 추출된 유기물질의 TLC, NMR, 및 생리 활성도의 측정결과를 얻어 중점연구대상 미생물을 선정한다.
- 5) 선정된 미생물을 배양기를 사용하여 대량으로 배양한다.
- 6) 대량의 배양액으로부터 유기용매를 이용하거나 XAD-2의 흡착제를 사용하여 유기물질을 추출한다.

4. 인원, 기기 및 시설

1) 인원

해양 천연물 연구를 효과적으로 수행하기 위해서는 천연물을 추출, 분리하여 구조를 결정하는 것 이외에도 추출된 천연물의 유도체의 합성과 천연물의 생리 활성도 측정 그리고 해양 미생물을 분리, 배양하는 능력등을 한 연구진에서 모두 어느 정도는 갖추어야 한다. 이들은 각기 유기화학, 약학 및 미생물학에 속하는 분야이기는 하나, 효과적인 천연물 연구를 수행하고, 지나치게 관련분야 연구진에 의존함으로써 발생하

는 여러 문제를 피하기 위하여, 오늘날 대부분의 저명 해양 천연물 연구진에서는 천연물 화학과 병행하여 상기 3개 분야의 기초적인 연구를 함께 수행하며 특수한 지식이 요구될 때만 관련분야의 협조를 얻고 있다.

그러므로 본 연구소에서도 해양 천연물 연구진은 상기 분야의 전문인력을 망라해야 한다. 즉 1인의 총괄 책임자하에 해양 천연물 화학, 유기합성 화학, 약학 및 미생물의 박사 이상의 전문 연구원을 1-2인 충원하여야 한다(Fig. 6-2). 천연물 연구는 다양한 분광기기를 이용하기 때문에 이 상의 4개 분야 이외에도 분광기기의 운용을 도울 전문가가 필요하다. 특히 NMR에 대한 박사급 전공자가 1인 필요한데 이는 분광기기중 NMR이 사용빈도가 가장 높고 또한 가장 운용이 어려운 기기이기 때문이다.

2) 기기

해양 천연물 연구를 위한 기기는 크게 4종류 즉 생물 및 시약의 보존, 천연물의 분리, 천연물의 구조 결정 및 미생물의 배양을 위한 기기로 나누어 진다. 먼저 생물, 시약 그리고 분리된 천연물을 보존하기 위해서는 Cryogenic freezer(-100 - -60 °C)와 freezer(-20 °C) 및 대형의 Freezer dryer가 필요하다.

천연물을 분리하기 위해서는 HPLC와 Chromatotron이 주로 이용되며 구조의 결정에는 FT-NMR, FT-IR, polarimeter, UV-Vis, CD polarimeter 등의 spectrometer 그리고 해양 미생물의 분리와 배양에는 autoclave, microscope, shaking incubator, clean bench 및 대형의 fermentor가 필요하다(Fig. 6-3).

기기의 규격은 대체로 천연물 화학 및 미생물 연구진에서 일반적으로 이용되는 제원이면 합당하나 물질의 구조분석의 핵심기기인 FT-NMR은 미량의 시료분석과 근래에 개발된 multi-dimension 실험을 하기 위하여 500 MHz내지는 그 이상의 자기장을 이용하는 기기이어야 하고 천연물 연구를 위해서는 해양 미생물을 대량으로 배양하므로 용량이 큰 autoclave와 fermentor가 필수적이다.

3) 시설

연구실은 사무실과 실험실, 분광기기실 및 약품창고로 구성이 되어야 한다. 실험실은 유기화학용 실험실과 약학 실험실 그리고 미생물 실험실로 구성이 되어야 하는데 각각 천연물의 분리 및 유도체의 합성과 추출된 천연물의 생리 활성도 측정 그리고 해양 미생물의 분리 및 배양등의 실험을 위한 것으로 fume hood, 싱크, 작업대, 시약장 등 일반적인 시설이 갖추어져야 한다.

분광기기실은 NMR실과 기타의 기기실로 나누어 지는데 이는 NMR에 의하여 형성되는 강력한 자기장에 의한 다른 기기의 손상을 방지하기 위해서이다. 또한 NMR기기는 진동에 매우 민감하므로 NMR실은 연구동의 지하나 1층의 후면에 설치하는 것이 좋다. 천연물 연구는 많은 약품 특히 막대한 양의 가연성 용매를 사용하므로 이들의 안전한 보관을 위하여 화공약품 창고를 옥외에 설치하는 것이 바람직하다.

field	education	number
Chief (Marine Natural Products Chemistry)	Ph. D.	1
Marine Natural Products Chemistry	Ph. D.	2
	M. S.	2
Organic Synthesis	Ph. D.	1
	M. S.	1
Pharmacology	Ph. D.	1
	M. S.	1
Microbiology	Ph. D.	1
	M. S.	2
NMR	Ph. D.	1

Fig. 6 - 2. Personnel for natural products research.

Instruments	Specification	Purpose	Quantity
Cryogenic freezer	- 60 ~ - 100 °C	preservation of samples & chemicals	1
Freezer	- 20 °C	"	2
Freeze dryer		drying samples	1
HPLC	semi-preparative	isolation of natural products	2
Chromatotron		"	1
FT-NMR	500 MHz	identification of natural products	1
FT-IR		"	1
UV-Vis		"	1
Polarimeter		"	1
CD polarimeter		"	1
Autoclave		culturing microorganisms	1
Microscope		"	1
Shaking incubator		"	2
Clean bench		"	2
Fermentor	30 - 50 l	"	1

Fig. 6 - 3. Laboratory instruments for natural products research.

제 VII 장. 결 론

천연물 연구가 갖는 학문적, 산업적 중요성은 이 분야가 여러 타 분야와 맺고 있는 밀접한 연관에 대부분 기인한다. 학문적인 면에서 천연물 화학의 영역은 유기화학, 약학 및 생물학에 속하는 제 분야가 서로 중복되는 부분의 중심에 위치한다. 그러므로 천연물 화학과 이 들 분야와는 연구에 필수적인 자료의 공급과 정보의 교환등 불가분의 관계를 맺고 있을 뿐 아니라, 나아가서는 이 들 분야의 산업적인 응용에 있어서도 깊이 관여하고 있다.

천연물 연구에 있어서 해양 천연물에 대한 연구는 육상 천연물에 비하여 그 연구의 역사가 대단히 짧고 획득한 결과의 양에 있어서도 아직 상당히 부족하나, 무한한 잠재성을 갖고 있는 것으로 인식되고 있다. 특히, 오랜기간의 연구로 인하여 육상 생물로부터 생리 활성 및 기타의 산업적 응용이 가능한 신물질의 추출이 근년에 이르러 정체함에 따라 해양 천연물의 상대적 연구가치는 더욱 증가하고 있으며 미래에도 생물 공학과의 접합을 통하여 해양 천연물의 연구가치와 영역은 더욱 증대될 것이다.

한 편 지난 20여년 간의 해양 천연물 연구의 동향을 고찰해 보면 한 가지 특이한 사실은 그 연구진의 수의 증가가 매우 완만하여 현재 활동하고 있는 연구진의 수가 70년대 초에 비하여 큰 변화가 없다는 점이다. 이 분야가 갖고 있는 막대한 중요성에도 불구하고 연구진의 수가 증가하지 않는 주된 이유는 연구수행의 어려움이며 이를 초래하는 요인으로는 연구진의 연구수행 능력과 연구에 대한 지원의 두 가지로 분석된다.

먼저 효과적인 해양 천연물 연구를 수행하기 위해서는 물질을 분리하여 구조를 결정하는 능력 이외에도 여러 관련 분야에 대한 일정수준 이상의 지식을 요구하기 때문에 이러한 능력을 함께 갖춘 연구진의 수는 상당히 제한되어 있다. 그러나, 이러한 연구진의 능력의 문제 이외에, 연구수행에 어려움을 초래하는 보다 큰 요인은 이 분야의 연

구에 요구되는 지원의 문제이다. 즉 해양 천연물 연구를 위해서는 많은 기기와 상당한 연구자금이 필요하고, 그럼에도 불구하고 그 연구 과정이 매우 길기 때문에 장기간에 걸친 집중적인 지원이 없이는 우수한 결과를 얻기가 대단히 어렵다. 그 결과 외국에서는 연구수행의 능력과 함께 많은 연구자금의 조달능력을 갖추거나 정책적인 배려를 받는 소수의 연구진이 거의 대부분의 연구결과를 생산하는 일종의 연구성과의 과점현상이 지속되어 왔다.

그러므로, 국내에서도 이미 20여년 간의 기술축적이 이루어진 선진국과의 연구수준의 격차를 단기간에 해소하고, 해양 천연물 특히 응용 가능성이 높은 신물질을 다수 추출하기 위해서는 무엇보다도 연구기기와 연구자금의 확보를 위한 재정적인 지원과 정책적인 배려가 절실히 요구된다. 해양 천연물이 차지하는 막대한 학문적, 산업적 중요성은 이러한 측면 지원의 타당성을 부여한다. 충분한 정책적 배려와 지원하에서 면밀한 계획에 따라 집중적인 연구를 수행하면 탁월한 결과가 창출될 것이다.

참 고 문 헌

- Aharonowitz, Y., *Annu. Rev. Microbiol.*, 1980, 34, 209.
- Anastasis, P., I. Freer, K. Overton, D. Pecken, and S. B. Singh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 1189.
- Armstrong, R. W., J.-M. Bean, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fusioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J. Uenishi, J. B. White, and M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 7530.
- Atkinson, D. E., 'Cellular Energy Metabolism and Its Regulation', Academic Press, London, New York, and San Francisco, 1977, p. 74.
- Bakus, G. J., N. M. Targett, and B. Schulte, *J. Chem. Ecol.*, 1986, 12, 951.
- Barrow, K. D., in 'Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives', ed., P. J. Scheuer, Academic Press, Vol. I, 1978, p. 51.
- Bergquist, P. R. and R. J. Wells, in *Marine Natural Products. Chemical and Biological Perspective*', ed., P. J. Scheuer, Vol. V, Academic press, New York, 1983, p. 1.
- Bisby, F. A., J. G. Vaughan, and C. A. Wright, eds., *Systematic Association Special Vol. 16, Chemosystematics: Principles and Practice*, Academic Press, London and New York, 1980, 449 pp.
- Bonjouklian, R., L. A. Spangle, and R. E. Moore, *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 719.
- Bonner, J. and W. A. Galston, *Principles of Plant Physiology*, Freeman-Cooper, San Francisco, 1952.
- Bu'Lock, J. D. and H. M. Powell, *Experientia*, 1964, 21, 55.
- Bu'Lock, J. D., in 'The Biosynthesis of Mycotoxins', ed. P. S. Steyn, Academic Press, London and New York, 1980, p. 1.
- Burch, M. M. S., Thesis, University of California, San Diego, La Jolla, 1986, 93 pp.

- Cane, E. D., in 'Enzyme Chemistry-Impact and Applications', ed. C. J. Suckling, Chapman and Hall, London, 1984, p. 196.
- Catterall, W. A., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1980, 20, 15.
- Chou, H.-N. and Y. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 2184.
- Cronquist, A., in *Systematic Association Special Vol. 16, Chemosystematics: Principles and Practice*, eds., F. A. Bisby, J. G. Vaughan, and C. A. Wright, Academic Press, London and New York, 1980, p. 1.
- Culberson, W. L. and C. F. Culberson, *Science*, 1967, 158, 1195.
- Culberson, W. L., *Ann. Rev. Ecol. Syst.*, 1970, 1, 153.
- Culver, P., M. Burch, C. Porenza, L. Wasserman, W. Fenical, and P. Taylor, *Mol. Pharmacol.*, 1985, 28, 436.
- De Silva, E. D. and P. J. Scheuer, *Tetrahedron Lett.*, 1980, 1611.
- Durand, R. and M. H. Zenk, *Phytochemistry*, 1974, 13, 1483.
- Fahy, E., R. J. Anderson, G. D. van Duyne, and J. Clardy, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 57.
- Fahy, E., and R. J. Anderson, *Can. J. Chem.*, 1987, 65, 376.
- Faulkner, D. J., in 'Biochemical Importance of Marine Organisms', ed. D. G. Fautin, California Academy of Sciences, 1988, p. 29.
- Faulkner, D. J. and M. T. Ghiselin, *Mar. Ecol. Prog. Ser.*, 1983, 13, 295.
- Faulkner, D. J., *Nat. Prod. Rep.*, 1984, 1, 251.
- Faulkner, D. J., *Nat. Prod. Rep.*, 1984, 1, 551.
- Faulkner, D. J., *Nat. Prod. Rep.*, 1986, 3, 1.
- Faulkner, D. J., *Nat. Prod. Rep.*, 1987, 4, 539.
- Faulkner, D. J., *Nat. Prod. Rep.*, 1988, 5, 613.

Fautin, D. G., ed., *Biomedical Importance of Marine Organisms*, California Academy of Sciences, 1988, 159 pp.

Feeny, P. P., *Ecology*, 1970, 51, 561.

Fenical, W., H. L. Sleeper, V. J. Paul, M. O. Stallard, and H. H. Sun, *Pure Appl. Chem.*, 1979, 51, 1865.

Fenical, W., in 'Biomedical Importance of Marine Organisms', ed. D. G. Fautin, California Academy of Sciences, 1988, p. 159.

Fesik, S. W., R. T. Gampe, Jr., and E. R. P. Zuiderweg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 770.

Fusetani, N., and K. Hashimoto, *Toxicon*, 1987, 25, 459.

Gerhart, D. J., *Biol. Bull.*, 1981, 164, 71.

Gerwick, W. H., W. Fenical, and J. N. Norris, *Phytochemistry*, 1985, 24, 1279.

Gil-Turnes, M. S., M. E. Hay, and W. Fenical, *Science*, 1989, 246, 116.

Glombitza, K. W., in 'Marine Natural Products', ed., D. J. Faulkner and W. Fenical, Plenum, New York, 1977, p. 181.

Griesinger, C., O. W. Sørensen, and R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, 1989, 84, 14.

Gupta, S., M. Norte, and Y. Shimizu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1421.

Hamada, Y., M. Shibata, and T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, 1985, 5159.

Harborne, J. B. and B. L. Turner, *Plant Chemosystematics*, Academic Press, London, 1984, 562 pp.

Harborne, J. D., ed., *Biochemical Aspects of Plant and Animal Coevolution*, Academic Press, New York, 1978, 435 pp.

Harborne, J. D., ed., *Introduction to Ecological Biochemistry*, Academic Press, New York, 1977, 243 pp.

Haslam, E., *Nat. Prod. Rep.*, 1986, 3, 217.

Howard, B. M., A. M. Nonomura, and W. Fenical, *Biochem. Syst. Ecol.*, 1980, 8, 329.

Howse, P. E. and J. W. S. Bradshaw, in *Systematic Association Special Vol. 16, Chemosystematics: Principles and Practice*, eds., F. A. Bisby, J. G. Vaughan, and C. A. Wright, Academic Press, London and New York, 1980, p. 71.

Ireland, C. M., D. M. Roll, T. F. Molinski, T. C. Mckee, T. M. Zabriskie, and J. C. Swersey, in 'Biomedical Importance of Marine Organisms', ed. D. G. Fautin, California Academy of Sciences, 1988, p. 41.

Jones, E. B. G. ed., *Recent Advances in Aquatic Mycology*, Elek Science, London, 1976, 749pp.

Kageyama, M., T. Tamura, M. H. Nantz, J. C. Roberts, P. Somfai, D. C. Whritenour, and S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 7407.

Kessler, H., P. Schmieder, and H. Oschkinat, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8599.

Kobayashi, J., G. C. Harbour, J. Gilmore, and K. L. Rinehart Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 1526.

Kosuge, T., H. Zenda, A. Ochiai, N. Masaki, M. Noguchi, S. Kimura, and H. Narita, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 2545.

Lee, M. S., D. J. Repeta, K. Nakanishi, and M. G. Zagorski, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 7855.

Lee, M. S., G. Qin, K. Nakanishi, and M. G. Zagorski, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 6234.

Levin, V. S., V. I. Kalinin, I. I. Mal'tsev, and V. A. Stonik, *Soviet J. Mar. Biol.*, 1985, 11, 55.

Li, W.-R., W. R. Ewing, B. D. Harris, and M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 7659.

Liaaen-Jensen, S., in 'Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives', ed., P. J. Scheuer, Academic Press, Vol. II, 1978, p. 2.

Liaaen-Jensen, S., in 'Marine Natural Products', eds., D. J. Faulkner and W. Fenical, Plenum, New York, 1977, p. 239.

Look, S. A., W. Fenical, G. K. Matsumoto, and J. Clardy, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 5140.

Look, S. A., W. Fenical, R. S. Jacobs, and J. Clardy, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1986, **83**, 6238.

Mayer, A. M. S. and R. S. Jacobs, in 'Biomedical Importance of Marine Organisms', ed. D. G. Fautin, California Academy of Sciences, 1988, p. 133.

McConnell, O. J., P. A. Hughes, and N. M. Targett, *Phytochemistry*, 1982, **21**, 2139.

Moore, R. E., G. Bartolini, J. Barchi, A. A. Bothner-By, J. Dadok, and J. Ford, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 3776.

Moore, R. E., G. M. L. Patterson, and W. W. Carmichael, in 'Biochemical Importance of Marine Organisms', ed. D. G. Fautin, California Academy of Sciences, 1988, p. 143.

Moore, R. E., in 'Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives', ed., P. J. Scheuer, Academic Press, Vol. I, 1978, p. 59.

Muller, C. H., *Science*, 1969, **165**, 197, 415.

Murata, M., A. M. Legrand, Y. Ishibashi, M. Fukui, and T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 4380.

Murata, M., M. Shimatani, H. Sugitani, Y. Oshima, and T. Yasumoto, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, 1982, **48**, 549.

Neijsssel, O. M. and D. W. Tempest, *Symp. Soc. Gen. Microbiol.* 1979, **29**, 53.

Nicolaou, K. C., D. G. McGarry, and P. K. Sommers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 3696.

Nicolaou, K. C., P. Maligres, J. Shin, E. de Leon, and D. Rideout, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 7825.

Okami, Y., *Microb. Ecol.*, 1986, **12**, 65.

Otsuka, M., T. Masuda, A. Haupt, M. Ohno, T. Shiraki, Y. Sugiura, and K. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 838.

Pathirana, C., and R. J. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 8288.

Paul, V. J. and W. Fenical, *Science*, 1983, **221**, 747.

Paul, V. J., in 'Biomedical Importance of Marine Organisms', ed. D. G. Fautin, California Academy of Sciences, 1988, p. 23.

Pawlick, J. R., *Mar. Biol.*, 1986, **91**, 59.

Perry, N. B., C. N. Battershill, J. W. Blunt, G. D. Fenwick, M. H. G. Munro, and P. R. Bergquist, *Biochem. Syst. Ecol.*, 1987, **15**, 373.

Pettit, G. R., C. L. Herald, D. L. Doubeck, D. L. Herald, E. Arnold, and J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 6846.

Pettit, G. R., Y. Kamano, C. W. Holzapfel, W. J. van Zyl, A. A. Tuinman, C. L. Herald, L. Baczynskyj, K. B. Tomber, and J. M. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 7581.

Pettit, G. R., Y. Kamano, C. L. Herald, A. A. Tuinman, F. E. Boettner, H. Kizu, J. M. Schmidt, L. Baczynskyj, K. B. Tomer, and R. J. Bontems, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 6883.

Plattner, J. J. and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 1758.

Prestwish, G. D., *Ann. Rev. Ecol. Syst.*, 1983, **14**, 287.

Rinehart, Jr. K. L., J. B. Gloer, Jr., J. C. Cook, S. A. Mizsak, and T. A. Scahill, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 1857.

Rinehart, Jr. K. L., J. B. Gloer, Jr., R. G. Hughes, H. E. Renis, J. P. McGovern, E. B. Swynenberg, D. A. Stringfellow, S. L. Kuentzel, and L.-H. Li, *Science*, 1981, **212**, 933.

Rinehart, Jr. K. L., J. Kobayashi, G. C. Harbour, Jr., R. G. Hughes, S. A. Mizsak, and T. A. Scahill, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 1524.

Rinehart, K. L., in 'Biomedical Importance of Marine Organisms', ed. D. G. Fautin, California Academy of Sciences, 1988, p. 13.

Roussis, V., Z. Wu, W. Fenical, S. A. Strobel, G. D. Van Duyne, and J. Clardy, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4916.

- Sammarco, P. W. and J. C. Coll, in 'Bioorganic Marine Chemistry', ed., P. J. Scheuer, Springer-Verlag, Vol. II, 1988, p. 88.
- Sammarco, P. W., J. C. Coll, and S. La Barre, *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.*, 1985, **91**, 199.
- Schildknecht, H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1983, **22**, 695.
- Schmieder, P., H. Kessler, and H. Oschkinat, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1990, **29**, 546.
- Shimizu, Y., M. Norte, A. Hori, A. Genenah, and M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 6433.
- Shin, J. Ph. D. Dissertation, University of California, San Diego, La Jolla, 1989, 222pp.
- Shin, J., and W. Fenical, *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 1227.
- Sleeper, H. L. and W. Fenical, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 2367.
- Sleeper, H. L., V. J. Paul, and W. Fenical, *J. Chem. Ecol.*, 1980, **6**, 57.
- Stallard, M. O. and D. J. Faulkner, *Comp. Biochem. Physiol., B.* 1974, **49**, 2537
- Suffness, M. and J. E. Thompson, in 'Biomedical Importance of Marine Organisms', ed. D. G. Fautin, California Academy of Sciences, 1988, p. 151.
- Sun, H. H., V. J. Paul, W. Fenical, *Phytochemistry*, 1983, **22**, 743.
- Tachibana, K., P. J. Scheuer, Y. Tusukitani, H. Kikuchi, D. Van Engen, J. Clardy, Y. Gopichand, and F. J. Schmitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 2469.
- Tachibana, K., M. Sakaitani, and K. Nakanishi, *Science*, 1984, **226**, 703.
- Tachibana, K., M. Sakaitani, and K. Nakanishi, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 1027.
- Taylor, P., P. Culver, S. Abramson, L. Wasserman, T. Kline, and W. Fenical, in 'Biomedical Importance of Marine Organisms', ed. D. G. Fautin, California Academy of Sciences, 1988, p. 109.
- Thompson, J. E., *Mar. Biol.*, 1985, **88**, 23.

Turner, W. B. and D. C. Aldridge, *Fungal Metabolites II*, Academic Press, 1983, 631pp.

Tymiak, A. A., K. L. Rinehart, Jr., and G. L. Bakus, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 1039.

Uchio, Y., J. Toyota, H. Nozaki, Y. Nakayama, Y. Nishizono, and T. Hase, *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**, 4089.

Uemura, D., K. Ueda, Y. Hirata, H. Naoki, and T. Iwashita, *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**, 2781.

Walker, R. P., J. E. Thompson, and D. J. Faulkner, *Mar. Biol.*, 1985, **88**, 27.

Wheeler, L. A., G. Sachs, D. Goodrum, L. Amdahl, N. Horowitz, and G. W. De Vries, in 'Biochemical Importance of Marine Organisms', ed. D. G. Fautin, California Academy of Sciences, 1988, p. 125.

White, J. D. and M. Kawasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 4991.

Woodruff, H. B., *Symp. Soc. Gen. Microbiol.*, 1966, **16**, 22.

Yasumoto, T., M. Murata, Y. Oshima, M. Sano, G. K. Matsumoto, and J. Clardy, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 1019.

Yotsu, M., T. Yamazaki, Y. Meguro, A. Endo, M. Murata, H. Naoki, and T. Yasumoto, *Toxicon*, 1987, **25**, 225.

Zibuck, R., N. J. Liverton, and A. B. Smith III, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 2451.