

효소산업의 현황과 전망

(I) 효소와 효소 산업

한 문 회

한국과학기술연구소 응용생화학연구실

(75년 4월 26일 접수)

1. 서 론

효소는 생체촉매로써 세포속에서 일어나고 있

는 수많은 복잡한 생화학 반응을 촉매해준다. 이러한 수많은 생화학적 반응과정에 있어서 한 효소는 다만 한가지 반응과정에만 작용하므로 세포속에 존재하는 효소의 수는 대단히 많다. 현재까지

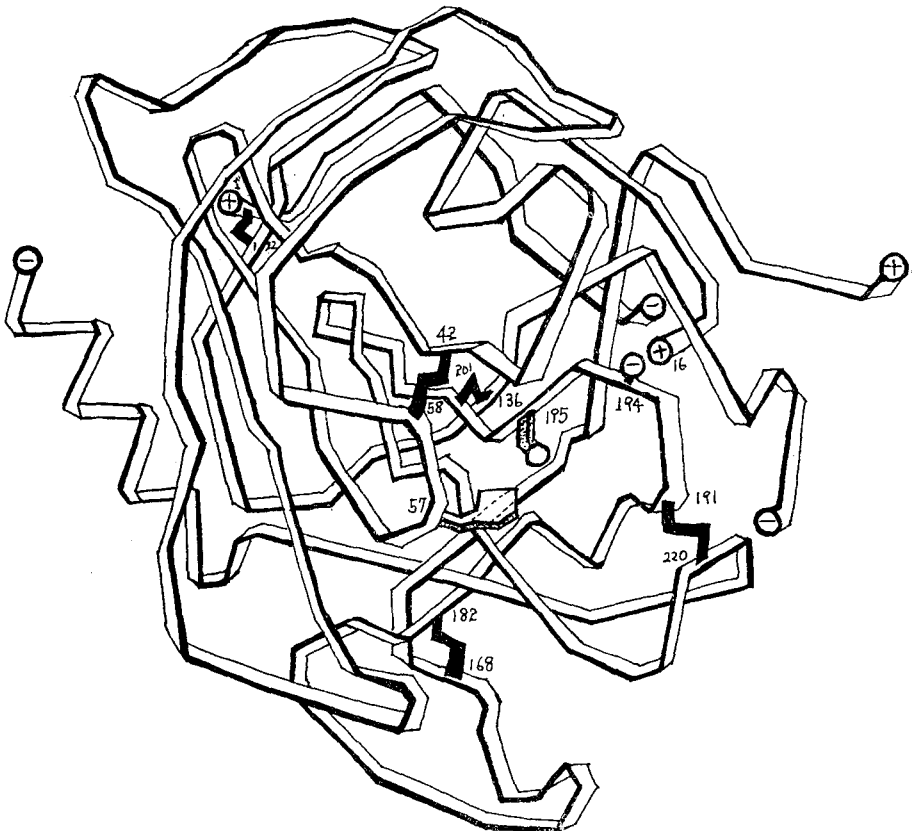


Fig. 1-1 α -chymotrypsin(단백질 분해효소) 입체구조, 흰띠는 polypeptide의 연쇄구조이며, 흑색줄은 띠는 disulfide 결합을 표시한 것이다. 활성아미노산기로서 histidine(#57), serine(#195) aspartic acid(#194)와 isoleucine(#16)이 표시되었다. Histidine 57과 serine 195가 놓여있는 자리가 이 효소의 active site를 구성한다. 이 효소의 입체 구조는 X-선 회절분석법에 의하여 Matthews, Sigler, Henderson Blow (*Nature* 214, 652(1967))가 연구 발표한 것이다.

알려진 효소의 수는 약 1500종 류를 넘고 있으며 앞으로 생화학적 정제기술이 발달됨에 따라 더 많은 종류의 효소가 발견될 것이 예측된다. 효소는 이러한 특이성을 나타낼 뿐만 아니라 대단히 효율적이기 때문에 상온 상압 그리고 중성에서 생화학적 반응을 원활히 촉진시킬 수 있는 것이 특징이며 무기 촉매와의 다른점이다. 이러한 특성은 효소가 다른 물질이 아닌 단백질로 구성되어 있기 때문이며, 단백질의 구조 및 물리화학적 성질이 밝혀짐에 따라 효소 작용 기구의 연구도 증진 되었다. 효소가 단백질로 구성되어 있는 촉매체라는 것은 1926년 Sumner 가 urease 를 콩에서 추출 정제하여 결정체를 얻은 후 부터이다⁽¹⁾. 이어서 Northrop 등은 단백질 분해 효소를 결정체로 얻었으며⁽²⁾, 현재 까지 얻어진 결정효소의 수는 약 100개가 된다. 특히 지난 20여년간은 효소 추출정제와 작용 기구

의 이해증진의 전성기라 할 수 있다.

효소 단백질은 자연에 존재하는 20여 종의 아미노산의 특유한 조성과 배열로 결합된 polypeptide 로서 이것은 가장 안정한 공간적 배치로 형성된 구상단백질의 덩어리로 되어 있다(Fig. 1-1).

이런 구상단백질의 구조 형성에 있어서 기질이 부착할 수 있는 특유한 active site 를 조성하고 촉매작용에 필수적인 활성기들이 active site 의 적절한 자리에 마련해 주는 것이 중요하다. 효소 단백질은 일반적으로 그 분자량이 크다 하지만 active site 를 구성하고 있는 polypeptide 연쇄체는 대단히 적은 부분이며 나머지 고분자의 구상구조는 active site 의 입체적 구조를 뒷받침 해주고 효소 작용에 필요한 에너지의 효율적 이용과 조절에 중요한 역할을 한다(Fig. 1-2).

따라서 효소의 완전한 활성을 위해서는 이 active

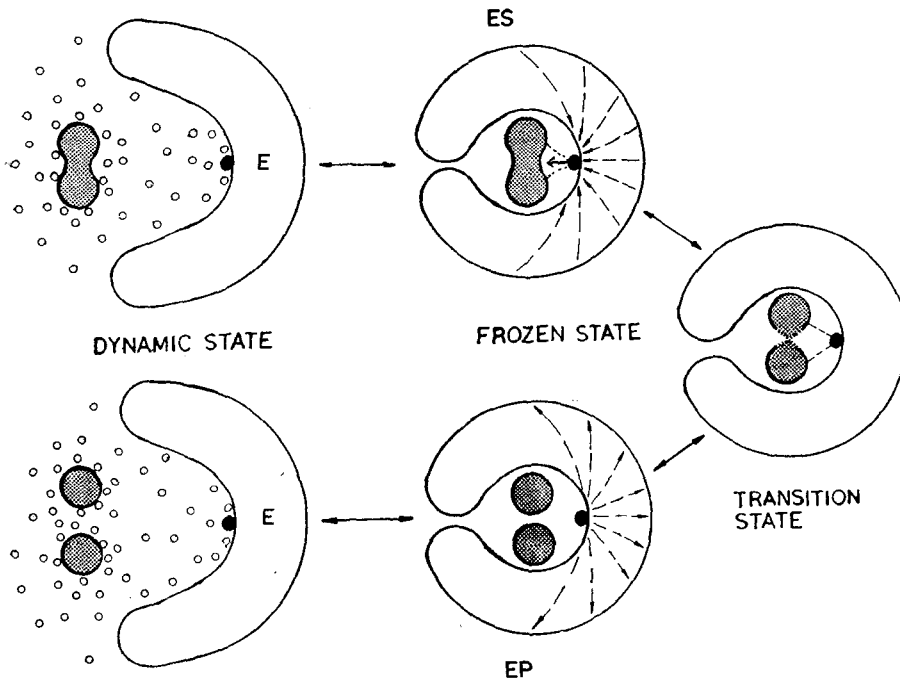


Fig. 1-2 효소반응기구의 모형도.

(ES)와 (EP)는 각각 효소-기질과 효소-산물 복합체를 표시한 것이다. 이 그림은 기질이 효소의 active site에 부착한 후 어떻게 반응해 가는가를 보여주고 있다. 효소 반응의 일반적 반응식은 다음과 같다. $E + S \rightleftharpoons ES \rightleftharpoons EP \rightleftharpoons E + P$.

site 의 완전한 입체적 구조의 유지가 중요하며 만일 열, 산도의 변화 또는 화학 물질에 의하여 파손된다면 효소로서의 기능을 상실하게 된다³⁾. 반

면에 조효소나 증금속등과 같은 Co-factor 들은 효소분자 구조를 안정시켜 주고 촉매과정을 도와 주므로서 효소활성을 높여주는 중요한 요인으로

알려져 있다.

생물화학적 지식이 발전하고 공업기술이 발달함에 따라 효소의 산업적 이용도가 증가하고 있다는 것은 흥미있는 사실이다. 효소를 우리 일상생활에 실질적으로 이용해온 사실은 우리가 효소의 물리화학적 특성을 알기 오래 전부터라 할 수 있다. 말하자면 소화현상이나 발효작용에 대해서 인류가 눈을 뜬 이래 효소이용이 인류복지를 위한 산업에 기여한 바 적지 않다. 우리나라에서 효소를 이용한 예로서는 맥아(엿기름)을 써서 쌀 또는 보리밥의 전

Table 1-1. 효소제품의 산업적 이용의 몇 가지 실례

공 정	효 소 대 치	우리나라에 있어서 이용도
1. 적물 탈호	전분호제거를 위한 산가수 분해법을 amylase 로 대치	+
2. 포도당 생산	산가수분해법을 α -amylase 와 glucoamylase 로 대치	++
3. 피혁 처리	오물속에 든 효소작용을 대치하여 pancreatin 또는 미생물 protease 를 사용	+
4. 연육 공정	공기 또는 육류속에 들어 있는 자연효소를 대치하여 추출된 효소제품을 사용	++
5. 맥주 생산	맥아효소를 대치하여 추출된 미생물 효소를 사용	—

분을 당화농축시켜서 엿을 만든 사실이다. Payen 과 Person⁽⁴⁾이 1833년에 맥아용출액을 알콜로 침전시켜서 얻은 침전물이 전분을 당화시키는 활성이 있다는 것을 발견하였고, 이 침전물을 “diastase”라 불렀다. Diastase란 말은 희랍어로 분리라는 말로써 전분을 가용분리시킨다는 뜻에서 전리한 것이며 그 주성분은 오늘날 amylase 라는 전분가수 분해 효소로 되어있다.

한편 효소작용은 발효과정과 띄어 놓을 수 없는 밀접한 관계를 가지고 있으며 이런 효소작용의 첫 산업적 이용은 야생효모를 발효시켜서 포도주를 만들었을때 부터라 할 수 있다. 알콜발효작용에 효소가 작용한다는 사실은 Buchner⁽⁵⁾가 zymase 라는 효소를 효모에서 추출해서 이 추출된 시험관 속에

서 알콜발효현상을 성공적으로 관찰한 이후였다.

오늘날 이 zymase 는 알콜발효 과정에 소요되는 여러가지 종류의 효소가 섞인 multi-enzyme system 임이 밝혀졌고 양조업의 기반이 되고 있다는 것은 주지하는 사실이다.

이 외에도 효소를 실질적으로 일반공업 공정과정에 쓰고 있는 사례는 한 두가지가 아니다. 효소의 이용법은 역사적으로 경험을 통하여 이용되어 오던 것이 오늘날에 와서는 효소작용의 과학적 분석과 효소의 생산정제방법의 기술적 연구를 토대로 좀 더 효율적이고 경제적인 방안을 제시하고 그이용의 폭을 넓혀 가고 있다(Table 1-1). 특히 양조업, 낙농업, 피혁제조, 섬유공업, 식품공업, 사료업, 의약품, 화장품, 세제 등 여러 공업 분야에서 제품의 품질을 향상 시키고 제조비용을 절감시키는데 효소를 많이 이용하고 있으며, 또 유기합성에서 할 수 없는 특수반응을 효소작용을 이용한 생합성 과정으로 성공시킨 예가 한 두가지가 아니다⁽⁶⁻⁹⁾. 한편 의학적 또는 임상적으로 특수한 병을 치료하는데 쓰일뿐 아니라 생화학적 또는 임상화학적 분석용으로도 많이 쓰이고 있다⁽¹⁰⁻¹²⁾.

효소제품은 여러가지 동식물의 조직이나 미생물의 배양액에서 생산할 수 있으며 특히 미생물의 발효 과정에서 생성되는 효소는 그 성질이 다양하고 생산원가가 싸기 때문에 실제로 공업적 이용에 많이 쓰이고 있다. 미국의 통계로 보면 중요공업용 효소제품의 대상고가 1971년 현재로 7천여만불에 달하고 있으며 1980년대에는 적어도 배로 증가할 것으로 추정하고 있다^(13,14). 현재 우리가 공업용으로 쓰고 있는 효소의 수는 몇가지 안되나 앞으로 정제기술 또는 효소의 작용기구등이 연구발전됨에 따라 더 증가될 것이 확실하다. 특히 우리나라에서도 효소의 산업적 이용가치를 이해 증진 시키고 이에 대한 개발 연구를 활발히 추진시킨다면 여러 분야에 있어 산업적 실리를 얻을 수 있으며 더 나아가서 세계 시장 개척에 박차를 가하게 되리라 확인하는 바이다.

2. 효소산업의 범위와 양상

효소작용은 생명현상의 근본이 되며 생명체의 발생 성장 과정으로부터 사후분해과정에 이르기까지 모든 생화학적 반응에 관여하고 있기 때문에 효소를 대상으로하는 산업적 연구의 범위도 역시 광범하며, 효소작용의 기초지식의 증가와 더불어 효소의 실질적인 산업적 이용도가 급증하고 있고 더

욱 다양화되어 가고 있다. 현재 효소 산업의 연구 대상은 네가지 부문으로 구분되며,⁽¹⁴⁾ (1) 효소원, (2) 효소생산물, (3) 중간공정 및 생산물, (4) 효소원의 관리등을 들 수 있다(Table 1-2). 특히 이 중에서 중간공정 및 생산물 개발 연구는 발효공정의 전반적인 것을 포괄하고 있기 때문에 효소산업의 연구대상은 더욱 다양함을 알 수 있다. Fig. 1-3은 이러한 주요 효소 산업에 관계된 여러 효소들의 상호연관성을 도시하였다.

효소원의 개발연구는 효소산업의 기반이며 효소제품 생산에 있어 원자재의 개발 확보와 연관시켜 중요한 문제로 대두되고 있다. 첫째로 동식물 조직이나 미생물체와 같은 생물체를 들 수 있으며 이와 같은 효소원에서 얻어진 효소는 생체내의 생합성과정에 의해서 만들어진 것이며, 현재 산업적으로 이용되고 있는 효소제품의 전부를 차지하고 있

Table 1-2 효소산업의 관련요소

I. 효소원	생체효소(동물, 식물, 미생물) 합성효소 (ribonuclease) 유사효소 (imidazole)
II. 최종산물	최종제품-1(세포내 효소활성변화) 최종제품-2(직접 효소 제품) 최종제품-3(고정화효소제품) 최종제품-4(효소이용 공정제품)
III. 중간공정 및 중간생산물	효소제품 공정(생산, 분리, 정제) 고정화 공정(고정화 효소 제조공정) 효소의 직접이용(효소반응 공정) 공정 효소의 간접이용(발효 공정) 공정
IV. 효소원관리	대사적 관리(유도물질, 저해소이용) 유전적 관리(변이체 유도)

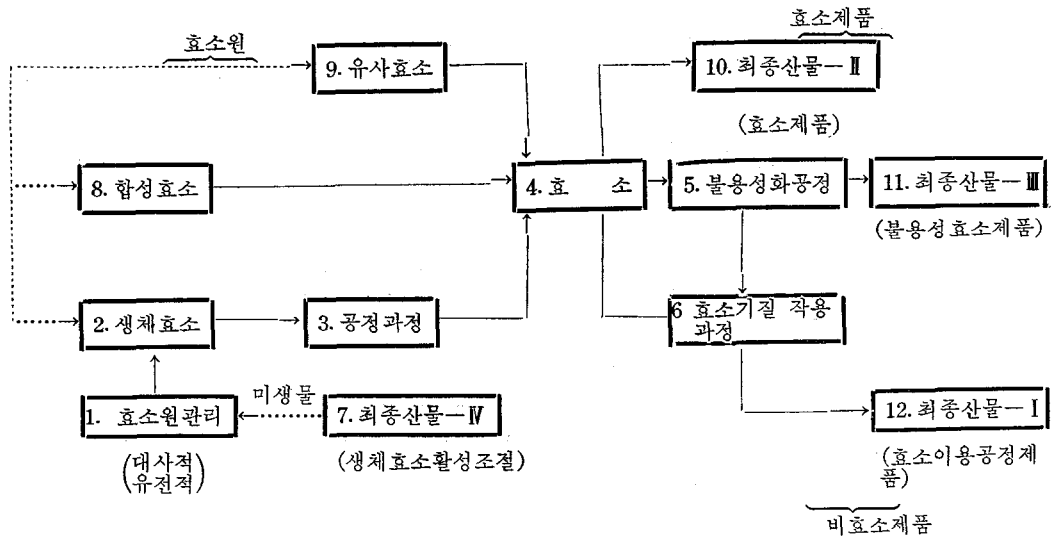


Fig1-3 주요 효소산업 부문 및 유통 도표

다고 해도 과언이 아니다. 둘째로는 합성 효소로써 아미노산으로부터 직접합성된 인공효소를 들 수 있고 셋째로는 유사효소로써 이 유사효소는 모든 성질이나 촉매효율면에서 생체효소와 다름없고, 다만 분자량이 적은 촉매체를 말하고 있다. 물론 이 중에서 가장 보편적인 효소원은 생물체 그 자체이며 합성효소는 1969년에 처음으로 ribonuclease를 합성함으로써 그 성공을 보기는 하였으나 기초적인 면에서나 경제성 때문에 합성효소의 산업적 이용은 아직 시기 상조라 할 수 있다. 그러나 앞으로의 효소원의 자원란 대비 또는 염가의 합성효소 제조등 장기적인 안목으로 보아 지속적인 연구를

요하고 있다.

효소생산물 또는 제품의 개발은 우리 일상생활과 직접 또는 간접으로 영향을 줄 수 있으며 효소의 산업적 이용에 있어서 중요한 위치를 차지하고 있다. 효소 제품으로는 크게 세가지로 구분할 수 있으며 첫째로 효소자체를 최종제품으로 쓰는 것으로 연육소와 같은 것이 있다. 연육소는 동물 또는 식물 조직에서 추출된 protease로 조성된 효소제품으로 현재 가정용으로 많이 보급되어 있다. 이 외에도 여러가지 효소 제품을 직접적으로 식품공정이나 의료용으로 쓰이는 것이 한 두가지가 아니며 그 실례는 다음장에 자세히 설명하였다. 둘째

로는 제 1차 효소생산품을 제 2차적인 공정을 거쳐 변형시킨 효소제품을 들 수 있다. 그 실례로는 고정화 효소 제품이 있으며 앞으로도 효소의 산업적 이용도를 높여줄 수 있는 장래성이 높은 생산품으로 현재 서구각국에서 개발연구에 힘을 쓰고 있다. 셋째로는 효소의 촉매작용에 의해서 얻어지는 생산품으로 효소 자체는 최종제품에 함유되어 있지 않고 다만 효소를 공업적 공정과정에 이용하여 효율적 또는 경제적으로 주어진 기질을 변화시켜서 소요의 최종산물을 얻는 것이다. 효소의 촉매작용을 생화학적 공정에 이용하는 예로써는 모든 생합성 또는 효소반응 과정에서 얻은 생산품을 모두 망라할 수 있다. 이러한 공정은 단일 효소 작용에 의한 것도 있으며 또는 전반적인 발효공정과 같이 미생물체의 복합효소계의 작용을 이용하는 방법도 있다. 전자에 있어서 효소제인 amyloglucosidase를 사용해서 액화전분으로부터 포도당을 생산하는 공정은 좋은 실례로 들 수 있으며 후자의 예로는 미생물에 의한 발효제품 전반을 말할 수 있다. 이외에도 소요의 목적인 바 생산품을 얻기 위하여 하나 이상의 단리 효소제를 연속적으로 또는 병합적으로 효소 반응조에 넣어서 반응시키는 방법도 있다.

다음의 연구개발 대상이 되는 효소 생산 공정 또는 이런 공정중에서 생성되는 중간 생산물에 관련된 것으로 다음 네가지 부분으로 나누어 볼 수 있다. 첫째로 효소원이 되는 생물체를 길러 내거나 미생물을 배양해내는 기술공정으로 적당한 영양이나 환경조건을 맞추어 줌으로써 어느 특정 효소계의 활성이 높거나 생산량이 높은 원자재를 얻어내는 공정을 말한다. 둘째로는 이런 원자재로부터 소요의 효소를 추출 및 정제해 내는 공정으로 분쇄 공정, 원심분리공정 및 단백질침전법, 크로마토그라피법등 정교한 기술이 소요되며 실제로 효소자체의 기초적 연구에 많이 쓰이고 있다. 공업용 효소의 제조공정에는 별다른 정제공정이 소요되지 않으나, 연구용 또는 임상분석용 또는 임상치료용 효소는 고도로 정제되지 않으면 안되기 때문에 이런 특수목적에 위하여 효소를 분리정제 하는 연구는 효소연구 분야에 중요한 부분을 차지하고 있다. 셋째로는 생산된 효소제품을 써서 제 2차적으로 변형시키거나 또는 불용성 기질에 부착시켜서 고정화시키는 공정을 포함한다. 이러한 고정화 효소의 개발 연구로는 불용성 기질의 선택, 물리 또는 화학적 고정화 공정등, 안정성이 높고 경제적인 고정

화 효소 제품을 만들수 있는 기술의 개발연구가 소요된다. 네번째로는 효소를 이용하여 최종 산물을 얻어내는 공정을 들 수 있으며 위에서도 수차 말한 바와 같이 발효공정 전반적인 것을 포괄할 수 있다.

끝으로 효소산업의 중요한 과제는 효소원의 관리문제이다. 효소원으로써는 위에서도 말한바와같이 동식물 조직이나 미생물을 들수 있는데 이러한 효소원의 선정, 변이체의 유도등은 앞으로 효소생산 개발의 중요한 과제로 대두되고 있다. 특히 미생물에 있어서는 효소의 유도체를 쓰거나 환경조건 또는 영양조건을 변화시켜서 특정효소의 활성을 유발하거나, 유전인자를 변이 시켜 소원의 효소활성을 높여주므로서 경제성 있는 효소원을 개발하는 것이 효소산업의 무시할 수 없는 중요한 과제의 하나이다.

3. 미생물과 효소산업

효소는 생물체의 필수적인 요소이므로 모든 생물체는 효소를 추출정제 할 수 있는 효소원으로 쓰일 수 있다. 다만 효소산업에서 문제시되고 있는 점은 어느 특정 효소의 생산량과 이용 공정이기 때문에 이 특정 효소가 많이 들어 있는 원자재를 선정하는 것이 매우 중요하며 다음은 특정 효소를 활성를 잃지 않고 쉽게 추출정제하는 기술이 중요하다.

효소의 생산원으로 과거에는 동물 또는 식물의 조직을 많이 쓰고 있었으나 미생물 발효기술이 발달함과 동시에 미생물에서 생성되는 효소의 생산과 이용도가 높아가고 있다. 미생물 효소의 공업적 이용은 일찌기 20세기 초에 Takamine^(17,18)가 처음으로 미생물 발효 과정에서 효소의 생산 가능성을 인식하고 이런 생산기술과 공업적 이용에 대한 연구를 발표한 후 부터이며 이어서 불란서의 Boidin과 Effront⁽¹⁹⁾가 세균효소에 대하여 연구개척한 이래 급진적으로 발전해왔다. 특히 미생물에 의한 효소생산은 그 생산 비용이 적게 들고 또 생산원이 풍부함으로 동식물 효소를 대치해서 많이 쓰고 있다^(20,21).

실례를 들어보면 제지, 또는 섬유공업에서 전분질을 제거하는 과정에서 맥이나 동물취장에서 추출된 amylase를 대치해서 미생물 amylase를 쓰고 있으며, 양조업에 있어서도 맥이 대신 세균 또는 곰팡이에서 생성되는 amylase를 쓰고있는 것은 좋은 사례라 하겠다. 또한 피혁제조업에서도 동물취

장에서 추출된 trypsin 을 써오던 것을 오늘에 와서는 새균 protease 를 사용하고 있으며, 치즈제조업에서도 우유속에 들어있는 casein 을 응고시키는데 과거에는 송아지위로부터 추출된 rennin 을 사용하던 것은 Mucor rennin 으로 대체해서 쓰고 있다는 것은 이미 잘 알려진 사실이다.

이와같이 미생물 발효과정에서 얻은 효소는 앞으로 공업적 이용에 더 많이 쓰이될 것이 예상된다. 특히 동식물 조직에서 얻은 효소의 경우 문제시되는 (1) 자원의 절약, (2) 추출정제제품의 균일화 (3) 다량수요대비, (4) 경제적생산 등등의 난점 해결에는 미생물 효소의 산업적 이용이 훨씬 유리한 조건에 놓여있다⁽¹⁸⁾. 따라서 효소생산 산업에 있어서 미생물 효소의 이용기술, 응용미생물의 선택과 개량, 새로운 미생물효소의 개발 등, 계속적인 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

- (1) Sumner, J. B.: *J. Biol. Chem.*, **69**, 435(1926).
- (2) Kunitz, M. and Northrop, J. H.: *J. Gen. Physiol.*, **19**, 991(1936).
- (3) Lumry, L. and Biltonen, R.: in "Structure and Stability of Biological Macromolecules" ed. by S. N. Timasheff and G. D. Fasman, Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y., p. 65. (1969).
- (4) Payen, A. and Person, J. F.: *Ann. Chim. (Phys.)*, **53**, 73(1833).
- (5) Buchner, E.: *Ber.*, **30**, 117(1897).
- (6) Sizer, I. W.: *Adv. Appl. Microbiol.*, **6**, 207 (1964).
- (7) Sakaguchi, K., Uemaru, T. and Kinoshita, S.: in "Biochemical and Industrial Aspects of Fermentation", Kodansha LTD, Tokyo, Japan, Chapter 4, p. 94. (1971).
- (8) Underkofler, L. A., Barton, R. R. and Rennert, S. S.: *Appl. Microbiol.*, **6**, 212(1958).
- (9) Beckhorn, E. J., Labbee, M. D. and Underkofler, L. A.: *J. Agr. Food Chem.*, **13**, 30(1965).
- (10) Fishman, M. M., and Schniff, H. F.: *Anal. Chem.*, **44**, 543R(1972).
- (11) Sizer, I. W.: *Adv. Appl. Microbiol.*, **15**, 1 (1972).
- (12) White, A. E.: *Process Biochem.*, **10**, 23(1971).
- (13) "Present and Future Technological and Commercial Status of Enzyme" prep. by National Science Foundation, U. S. A., (1972).
- (14) Rubin, D. H.: "A Technology Assessment Methodology, Enzyme (Industrial)", Mitre Corp. (1971).
- (15) Gutte, B., and Merrifield, R. B.: *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 501(1969).
- (16) Hirschmann, R., Nutt, R. F., Veber, D. F., Vitali, R. A., Varga, S. L., Jacob, T. A., Holly, F. W and Denkwalter, R. G.: *J. Am. Chem Soc.*, **91**, 507(1969).
- (17) Takamine, J.: U. S. Patent 525, 820(1894).
- (18) Takamine, J.: *Ind. Eng. Chem.*, **6**, (1914).
- (19) Boidin, A., and Effront, J.: U. S. Patent 1, 227, 374(1917).
- (20) 福本寿一郎: 化学と生物, **10**, 149(1972).
- (21) 上林明: 化学経済, **38**, 1260(1969).