

國內 酵素工業의 現況과 展望

技術개발 위한
協同연구体制긴요

朴 英 薰

〈韓國科學技術院 遺傳工學센터〉

鄭 敎 民

〈太平洋化學技術研究所〉

효소는 생명현상에 있어서의 각종 생물학적 반응을 지배, 개시 혹은 조절하는 역할을 담당하고 있는 유기촉매이다. 이들은 살아있는 생체세포에 의해 만들어지나 세포밖에서도 적절한 환경이 주어지면 소기의 생물학적 반응을 촉매하므로 이를 이용해 산업적 용도의 각종 유용제품의 제조에 응용될 수 있는 것이다. 현재까지 알려진 효소의 종류는 무수히 많으나 실제 산업적 측면에서의 효소란 주로 단백질로 회수되는 경우를 지칭한다.

효소는 단백질의 3차원 구조가 효소역가의 발현을 위해 필수적인 것으로 알려지고 있으며 또 일부 효소는 이러한 촉매역가의 유지에 필수적일 수도 있는 비단백성 구조를 포함하기도 한다. 이러한 효소의 구조는 열에 대한 불안정성 및 고도의 기질 특이성 등의 효소자체의 본질적 특성을 규정짓는 주된 원인이 되고 있다.

따라서 효소반응의 특성으로는 ① 기질선택성 ② Mild condition ③ 교효율, 고속의 반응속도 등을 들 수 있다.

그러나 한편 공정상의 문제점으로는 ① 저농도 반응 ② 열 불안정성 및 장기 운전상의 실활 ③ 부차반응생성물의 생성가능성 등에 따른 분리 및 농축공정상의 어려움을 들 수 있다.

효소의 이용은 전통적으로 발효 및 기호식품의 제조에서 발견될 수 있으나 실제로 산업적 의미에서 “효소공업”이 구체화 되기 시작한 것은 30년 내의 비교적 최근의 일에 속한다. 또한 효소의 공업적 이용에 있어서도 식품 및 의약은 물론 사료, 섬유, 세제, 피혁, 화장품공업 등에 걸쳐 광범위한 응용성을 보이고 있다. 이들 효소를 크게 의료용, 공업용, 연구실험용으로 나누어 응용분야를 정리해 본 것이 <표-1>이다.

효소의 종류는 분류방법에 따라 다를 수 있으나 대개의 경우 작용기질에 따라 분류하거나 또는 작용기작에 따라 분류하는 것이 보통이다. International Union of Biochemistry and its Commission on Enzymes에 의해 제시된 효소분류법에 따르면 모두 6개 부류로 대개 그 작용기작에 근거하여 분류하고 있다.

효소원으로서 동물은 근육, 장기 및 혈액, 식

물체의 각 부위, 미생물 등 다양하나 안정적 공급 면에서 특히 유리하다는 점 때문에 미생물(세균, 방선균, 효모, 곰팡이, algae)배양에 의한 효소의 생산이 산업적으로 중요하다 하겠다. 현재까지 알려진 효소의 종류는 2000종이 넘으나, 산업적 측면에서 볼 때에는 11종의 곰팡이, 8종의 세균, 4종의 효모에서 얻어지는 20여종의 효소가 경제적으로 그 중요성을 인정받고 있다.

〈표-1〉 효소의 응용분야

의 료 용	의약 분야	소화제, 항암제, 혈전치료제, 진단시약제, 인슐린, 반합성항생물질 제조 소염제 제조 등
공 업 용	농수산분야	식물의 세포융합, 생약제제의 생물학적 전환 등
	식품 분야	아미노산합성 및 생물학적 전환 전분질 분해 및 당류의 전환 유기산, 비타민 및 지방산의 분해 및 전환 유제품의 품질향상, 과즙음료의 제조 맥주의 청정화
	화학 분야	계면활성제 제조, 피혁 호발용, biosensor에 의한 공정제어 농약용 Tyrethroid 제제의 유도체 제조
	기 타	폐수처리
연구실험용		조효소 및 제한효소의 이용

효소공학은 이와같은 산업효소의 생산은 물론 각종 생명공학관련제품 제조에 필요한 효소공정의 개발에 학문적, 기술적 바탕을 제공하는 바, 본 고에서는 국내외 효소공업의 현황과 국내외 주요 효소공학 관련연구사례를 검토함으로써 국내의 연구개발수준을 점검해보는 기회로 삼고 또 앞으로의 개발추세 및 전망에 대해서도 일고해 보고자 한다.

◇국의 효소이용공업의 현황

세계적으로 볼때, 효소류의 생산량을 공산권을 제외한 자유 세계에서만 1781년에 약 6만 5천톤 가량인데 값으로 따져서 약 4억불 정도였었으나

1985년에는 약 7만5천톤에 6억불 상당으로 증가하였다. 이는 금액면에서 볼 때 타 산업부문과 비교하면 아주 작은 규모이나 연증가율로 보아 30% 이상의 높은 신장율을 보이고 있다고 할 수 있다. 또 나라별로 보면 덴마크가 총 생산액의 약 50%를 차지하고 있고, 화란이 20%, 미국이 12%, 나머지 18%를 일본·서독·프랑스·스위스·영국 등이 갈라 갖고 있다.

산업적으로 생산되는 효소의 종류를 보면 80% 가량이 가수분해효소이며 또 산업적으로 이용되는 모든 효소의 약 59%가 단백분해효소로서 제제·유가공·피혁 및 육가공분야에서 사용되고 있다. 또한 28%가 탄수화물분해효소로 제빵·맥주·전분 및 섬유공업분야에서 사용되고 있고, 또 지방분해효소가 3%정도를 차지하고 있으며, 나머지 10%정도가 제약용·분석용 등의 목적으로 사용되고 있다.

효소산업의 역사는 약 30년 정도라고 볼 수 있는데, 주효소제제 및 정제효소의 사용을 제1세대 효소공업이라 한다면 효소의 고정화기술은 효소 사용을 획기적으로 증대시켰거니와 효소공정의 연속화·자동화에 크게 기여하였으며 또한 효소공정의 경제성을 향상시키는데 결정적 역할을 수행하였다.

최근에는 효소뿐만 아니라 미생물세포자체 또는 항체, 항원등의 고정화 기술도 개발·발전되어 이러한 것들을 통털어 IBT(Immobilized Biocatalyst Technology)라 통칭하기도 한다. 현재 미국에서만도 이러한 IBT에 의해 생산되는 제품이 연간 57억불에 이른다고 추정되고 있으며, 1996년까지 향후 10년간 약 연 5.5%의 평균성장율을 내다보고 있다.

의료용 IBT제품으로 현재 시장에 나와 있는 것은 microencapsulated 효소제제를 이용한 hemoperfusion device가 유일한 것으로 약 2백만불의 시장으로 추정되고 있으나 기술개발의 진척에 따라 96년도경에는 약 5천3백만불 정도의 시장형성이 전망되고 있다.

현재 IBT 제품중 가장 큰 비중을 차지하는 부분은 유기화학제품(아미노산·에탄올·제약 및 연

구용시약 등)쪽으로 1996년도에 약 45억불 정도의 미국내 시장규모를 예측하고 있으며, 과당시럽이 현재 가장 큰 몫을 차지하고 있는 식품/감미료 부분에서도 젓당의 분해등 새로운 효소이용공정이 속속 도입되고 있어서 비록 신장율은 낮으나 꾸준한 시장규모의 증대가 기대되고 있다.

따라서 이러한 IBT제품시장 증대에 맞추어 필요한 효소자체의 수요량도 대폭 증대될 것은 당연시 되며 특히 의료용 효소의 수요가 커질 것으로 전망된다.

이러한 고정확 효소 이용공정의 도입에 뒤이어 최근에는 (80년대 후반) X-ray chrystallography 등의 기술을 바탕으로 단백질공학 기술의 활용에 의해 효소의 열안정성, 기질특이성 등에 있어서의 기존의 문제점을 개선한다든가 또는 자연계에는 존재하지 않던 새로운 인공효소가 개발되는 제3세대 효소공업시대에 돌입하였다.

또한 특수환경(알칼리·고온 등)에서 생존하는 미생물로부터 얻어지는 신규효소의 탐색 및 이용에도 증가하고 있다. 효소공정에 있어서도 효소반응에 필요한 조효소의 보충을 위해 조효소 고정화 시스템이 개발되었고, 효소이용 biosensor, 효소의 active site만을 사용하는 synzyme 등의개념이 도입되었다. 특히 생체반응이 가역적임에 착안하여 펩타이드감미료(예 : 아스파탐)등을 합성하는 반응시스템도 개발되고 있다.

◇ 국내 효소공업의 현황

국내의 효소공업은 대부분의 국내 생물공업 관련산업계의 실태가 그러하듯이 일천한 기술역사와 함께 자본의 영세성, 기술축적의 미흡, 연구개발능력의 부족이라는 삼중고를 겪고 있다고 할 수 있다. 이와같은 실태는 우선 <표-2>에서 보는 바와 같이 비교적 영세한 국내효소시장의 규모와도 밀접한 관계가 있다고 판단된다.

즉, 국내효소제품의 용도별 생산액을보면 1986년도 매출액기준으로 주정 및 탁주생산을 위한 조효소제(곡자, 중국포함)가 연간 약 40억원, 식품용 액화효소가 약 5억원, 공업용 섬유 및 피혁 가

공용 효소제 약 10억원 정도이며, 의약용으로서 소화제 계열 효소제품이 약 5억원, 진단시약용 효소제품 약 10억원, 그리고 단일품목으로 혈전증 치료제로 쓰이는 유로키나제의 생산액이 약 55억원 정도로 전체적인 국내생산은 125억원 규모이다.

또한 상당량의 효소류가 수입에 의존하고 있는 실정인데 의약용 및 공업적 용도의 수입이 25억원, 포도당 이성화효소가 약 20억원, 세제첨가용 효소제가 25억원 정도로 수입되고 있어, 현재 국내의 총 효소시장은 약 200억원 내외로 추정되고 있다.

이와같은 규모는 타 산업분야는 말할 것도 없고 생물관련공업분야 중 주류(약1조5천억원), 항생물질(약 2,500억원), 동물약품(약 3,500억원), 사료공업(약 4천억원) 등과 비교해도 그 시장규모에 있어 아주 영세한 실정임을 알 수 있다.

물론 효소제품의 특성상 그 자체가 유통과정상의 최종상품이기보다는 다른 상품의 제조공정에

<표-2> 주요 효소제품의 국내생산(연매출액) 및 수입액

단위 : 원

효 소 제 품	국내전체 시장	생 산 업 체
조효소제		
탁 주 용	10억	삼성곡자 등 12개업체
주 정 용	30억	배한산업, 유양산업 등 7개업체
액화효소(식품용)	5억	태평양화학
액화효소(공업용)	5억	태평양화학, 삼원화학 등 5개업체
피혁 가 공 용	4억	태평양화학, 가공화학 대동
기타가공연화용의 약 용	2억	태평양화학 근우
소 화 제	5억	태평양화학, 동아제약, 경기이화학
진 단 시 약	10억	영동제약 등
유 로 키 나 제	55억	녹십자
수입효소제		
이성화당제조	20억	NOVO, CPC, MKC 등
식품및공업용	20억	NOVO, MKC 등
의 약 용	5억	Miles 등
세 제 용	25억	NOVO, Gist-Brocades, MKC 등

(1986년)

대부분 이용되는 2차원료적 성격때문에 이러한 시장규모는 취약한 국내 생물관련산업의 비중에 비추어 필연적이라 할 수 밖에 없다. 따라서 효소공업의 시장성은 바로 국내의 생물산업전체의 시장규모에 부수적으로 결정되는 의존적 성격을 지니고 있다 할 수 있다.

또한 국내 효소시장의 특성중의 하나로 수입효소에 대한 의존성을 들 수 있겠다. 특히 덴마크의 NOVO사에 대한 의존이 특히 커서 포도당 이성화효소의 95%이상, 수입Amylase의 80%이상, Trypsin은 거의 100%, 세제용 alkaline protease는 60%이상을 이 회사제품으로 충당하고 있다.

사실 국내 생산제품도 질적인 수준에 있어서는 수입제품에 비해 떨어지는 실정으로 출혈성의 가격경쟁으로 버티어나가고 있는 실정이다.

특기할만한 것으로서 (주)녹십자가 생산하고 있는 urokinase는 전체 생산액 55억원중 약 80%인 43억원을 수출(1986년도)하고 내수는 20%에 불과하다. 또한 이 제품은 연간 약 20%정도의 시장신장율을 기대하고 있기도 하다. 조사의 미흡으로 국내의 효소생산업체의 자본규모를 자세히 조사할 수 없었으나 태평양화학과 녹십자외에는 대부분의 업체가 연간 매출액 10억원 미만의 중소기업규모이다.

이상에서 볼 때 국내효소공업의 실태는 생명공학관련산업과 함께 그 역사가 매우 짧으며, 자본규모가 비교적 영세하여 연구개발능력이 뒤지고 있으며 자체개발보다는 수입효소에 의존하는 국외의존성향이 점차 심화되어가고 있다 하겠다. 이에따라 국내자원과 기술에 의한 효소제제의 개발도 활발히 이루어지지 못하고 있는 실정이다. (예 : 돼지채장의 대량수출 및 국내가공미흡)

◇주요연구사례

국내의 효소공학관련 성공적 연구에는 α -amylase, glucose isomerase, penicillin G acylase, rennin, rifamycin oxidase, glucose oxidase, cellulase 등 산업적 용도의 효소에서 발견되며, 이들은 대개 대학 및 정부출연연구소 위주로 연구 개발되

어 왔으나 최근에는 일부 기업체 연구소에서의 연구 개발노력도 주목받을만 하다고 하겠다.

본고에서는 이와같은 효소공학관련연구 중 국내 연구 개발능력의 수준을 점검한다는 의미에서 포도당 이성화효소(KAIST) pen G acylase(태평양화학)의 2건의 연구사례를 검토하고자 한다.

포도당이성화 효소

포도당이성화 효소는 고과당시럽(HFCS)의 제조에 사용되는 산업용효소로서 1960년대 일본의 Takasaki에 의해 개발되어 미국의 CPC 등에서 대량 산업화된 바 있다.

특히 고정화효소법이 집중 개발되어 효소공학의 발전에 기폭제 역할을 한 품목으로 간주되고 있다. 한국과학기술원에서는 1972년부터 연구 개발에 착수하여 고역가 균주의 개발 및 효소고정화 방법은 물론 연속반응을 위한 실험실적 규모의 관형반응기 개발에 성공한 바 있다.

사용균주는 토양으로부터 분리된 *Streptomyces* spp. K-14(KFCC 35051)균체를 젤라틴과 셀룰로스에 포괄 glutaraldehyde로 cross-linking시키고 과립상으로 성형함으로써 사용이 간편한 고정화효소 표품을 제조하였다.

본 연구에서는 정화 효소의 물리-화학적 성질을 이용한 관형반응기에서 기질용액을 상하류로 공급하는 연속반응의 결과 1kg의 고정화효소를 사용, 2000kg의 42%과당시럽을 제조할 수 있었다. 반응중의 안정성도 고정화 결과 크게 향상되어 60℃에서 260일의 역가반감기를 갖는 한편, 저장중(5℃)에도 6개월후 약 20%정도의 역가저하를 보이는 등 산업용 효소로서 우수한 품질을 갖는 것으로 밝혀졌다.

이 글은 지난 4월 23~25일 3일간 韓國化學工學會·國際協力위원회·産學協同위원회·韓國科學技術院부설 遺傳工學센터가 『生命工學의 工程開發과 産業化』란 주제로 공동주최한 제4회 韓·日기술교류 세미나에서 발표된 것이다. (편집자 註)

Penicillin G Acylase

1940년대부터 가장 널리 사용되어온 항생물질인 페니실린은 장기사용에 따른 내성균의 증가와 페니실린 쇼크등의 부작용이 있어 이를 개선하기 위한 반합성 페니실린의 개발이 꾸준히 이루어져 왔다. 이러한 반합성 페니실린의 제조는 6-aminopenicillanic acid(6-APA)로 부터 시작되며 현재 연 4000톤에 이르는 6-APA의 생산이 이루어지고 있다.

종래의 6-APA 생산공정은 5단계의 화학적 공정임에 비해 Penicillin G acylase(PGA) 효소를 사용하는 경우 1단계 반응으로 6-APA의 생산이 가능하다.

또 유전공학적 기법에 의한 PGA유전자의 크로닝으로 보다 값싼 효소의 생산이 가능해져서 효소공정의 도입이 현재 세계적인 추세이다. 또한 PGA의 역반응을 이용하면 반합성 페니실린의 제조에도 이 효소공정의 도입이 가능할 것이다.

본 연구에서는 *E. coli* ATCC 11105의 PGA 유전자를 PCF-4 Plasmid상에 클로닝하여 얻은 *E. coli* KFCC 10072를 사용하였는바, 이 균주는 모 균주보다 약 40배의 효소생산성을 나타내었으며, 고정화 미생물을 사용하는 다단식 반응기의 개발 사용이 가능하였다. <表-3>는 고정화 PGA의 동력학적 특성을 요약한 것이다. 사진은 고정화 대장균을 보여주고 있으며, 5단계 전환반응에서 전환율을 조절하여 pH chop에 의한 고정화 미생물의 실향을 방지하였다.

이상의 결과에서 효소역가의 반감기는 120-160일로 산업적으로는 최대 320일까지 사용할

<표-3> 고정화 PGA의 동력학적 특성

효 소 원	Recombinant E.coil/pCF-4
효 소 원	Recombinant E. coli/pCF- 4
효소역가	30~50unit/g. dry
β lactamase	-
최적 반응온도	45℃
pH	8.0
최적 기질농도	

고정화 대장균의 SEM사진



수 있었는데, 기질농도 8%일때 92-95% 전환시키면 고정화 PGA로서 450kg의 6-APA를 생산할 수 있었다.

◇시장규모 지속적 확대 전망

효소공업은 현재 전세계적으로 볼때 아직도 상당한 성장 잠재력을 보유하고 있다고 할 수 있다. 특히 TPA 등을 효소 제재로 포함시킨다면 앞으로의 시장규모도 대폭 확대될 것으로 예측되며 이같은 추세는 유전자공학·단백질공학기술등의 발전에 힘입어 꾸준히 지속될 것으로 보인다.

국내의 경우, 생명공학관련산업의 기반이 아직까지도 취약한만큼 효소공업도 예외일 수가 없으나 이와 같은 국제적 추세에 비추어 그 시장기반이 점차 공고해짐과 동시에 기술개발능력의 확충도 이루어질 것으로 생각된다.

이같은 예측은 앞에서 소개한 바 있는 효소공

학관련 연구성과에서 볼 수 있는 바와 같이 국내 연구진의 연구 개발능력이 이 분야의 선진 외국의 그것과 견주어 손색이 없다는 판단에 근거한 것이다. 그러나 이와같은 효소공업기술의 축적이 이루어지고 나아가 수출산업으로까지의 성장을 내다보기 위해서는 다음과 같은 몇가지 문제점들이 선결되어야 할 것으로 본다.

효소산업의 지원체제

효소관련산업의 육성을 지원함에 있어서는 인력, 자금, 정부적차원의 정책지원등이 있을 수 있겠으나 여기서는 기본적인 학술적지원만을 언급하고자 한다.

학술적지원은 다시말하면 대학 및 출연연구기관에 의한 선도적 기술개발 및 기초연구의 확충을 의미한다. 무엇보다도 이 분야의 연구인력양성 및 공급이 긴급하다고 생각되며 산학연 협동체제가 확립되어야 한다고 판단된다. 현재 국내에서 산업적으로 중요하나 이와같은 기초연구의 미흡으로 인해 수입제품에 의존하는 것들로서 예를 들자면 내열성 amylase, 세제용 protease등을 들 수 있으며 이들 품목의 산업적 개발을 위해 새로운 균주의 선별 및 개량, 단백질공학기술의 도입등 학문적차원에서 해결되어야할 문제가 산적해 있는 것이다. 아울러 자원이 빈곤한 국내실정에 따라 발효에 필요한 원자재공급을 거의 수입에 의존하고 있는 바, 국산대체자원의 활용에 대한 연구노력도 강화되어야 할 것으로 본다.

효소공정에 대한 인식제고 및 분위기 조성

세계적으로 볼 때 효소산업의 전망이 밝은 만큼 국내효소산업도 앞으로 성장여력이 매우 크다고 할 수 있다. 이를 위한 학문적, 기술적 및 정책적 지원이 뒤따라야 할 것이다. 효소제품에 대한 인식면에서 볼 때 최근 국내에서도 선보이고 있는 효소 세제에서와 같이 그 산업적 분위기도 어느정도 조성되어가고 있다고 평가할 수 있다. 참고로 전술한바와 같이 효소세제용 효소는 구미각국에서 전체공업용효소의 절반이상을 차지하고

있다. 또 biosensor의 개발, 진단시약의 개발등 다양한 형태의 효소이용제품의 증가도 이러한 효소공업육성에 대한 산업적 인식의 제고에 큰 몫을 할 것으로 본다.

안전성 문제

효소생산에 있어서 또는 효소제품자체의 안전성 문제는 1970년대 초반에 알려진바 있던 효소생산작업시 발생하는 알러지 문제 및 식품용 효소제품에 있어서의 mycotoxin의 유입등 산업적 측면에서 고려되어야 할 것들이다. 이러한 문제들은 발효시 또는 정제과정중의 오염에 의해 일어날 수 있는 것들이다.〈표-3〉은 식품용 효소생산에 있어서 검토해야 할 안전성 문제를 보여주고 있다.

의료용 효소는 개별적인 독성시험을 거쳐야 하므로 안전성에 대해 따로 언급할 필요가 없겠으나 유전자조작된 미생물을 이용한 효소생산에 있어서는 조환미생물의 외부환경유출에 적절한 방지책이 마련되어야 할 것이다.

외국과의 경쟁

생명공학기술에 의한 제품의 개발에 있어 부딪치는 많은 문제점들 중에서도 특히 산업적 측면에서 중요한 것은 외국제품 및 외국기술과의 경쟁력문제이다. 선진외국의 경우 생명공학제품은 대개 한 품목의 대량생산기술확립에 의해 세계시장의 독점을 목표로 개발되므로, 후발국의 시장 진출이 선진국제품의 덤핑공세 때문에 매우 어려워지는 문제점이 바로 그것이다. 더우기 미생물 자체가 하나의 재산권으로 인정되어 미생물의 기탁을 기피하려는 추세이어서 기술격차를 심화시키고 있다.

이상에서 볼 때 앞으로 국내효소산업의 전망은 밝은 편이지만 국내기술의 확보가 이루어지지 못하면 앞으로도 계속 외국으로부터의 기술도입에 의존해야만 되는 결과를 초래할 것으로 판단되는 만큼 본 심포지움을 계기로 국내의 효소공학기술의 개발을 위한 산·학·연의 협동연구 체제가 구축되기를 희망하는 바이다.