

산·학·연 논문

효소를 이용한 Bio 산업의 현황 및 기술동향 Status and Technological Trends of Enzyme Products

오성훈, 강일준*

안산공과대학 식품공학과, 한림대학교 생명과학부*

서 론

효소 생산 및 응용 기술은 최근 biotechnology 분야의 기술 발전과 더불어 상당한 관심이 기울여지고 있는 기술 분야이다. 효소의 공업적 생산 및 응용은 1894년 일본의 Takamine이 Koji 배양법에 의해 *Aspergillus oryzae*로 amylase(의약용 소화 효소제 Takadiastase)를 생산하면서 디생물을 이용한 효소생산이 성공되어 대량생산이 가능하게 되었다.

초기의 효소 제품은 주로 섬유 공업에서 호발용으로 사용되는 α -amylase로, *Bacillus subtilis*를 밀기울 고체배양 혹은 액체 배양으로 생산하였다. 그 후 효소의 산업적 생산이 활발히 이루어지면서 물엿 및 포도당 제조용 효소인 α -amylase, glucoamylase(1959)와 세제용 효소인 alkaline protease(1971) 등의 산업적 수요가 증가되었다. 이때의 효소 생산 및 응용기술을 보면, 특정 목적에 적합한 성질을 가진 효소의 기원 탐색, 미생물의 개량, 육종 배양조건, 제제화 조건 등의 효소 생산 기술의 연구와 효소의 기질로 되는 원료의 성질을 검토하여 효소 작용상의 특성을 잘 활용하는 응용 연구가 이루어졌다. 한편 아미노산, 과당의 생산에 고정화 효소를 사용한 연속반응이 1970년도에 실용화되어 bioreactor, biosensor 등의 개념이 생기게 되었으며, 그 이용 가치도 한층 빛나게 되었다.

현재에 이르러 유전자 공학 및 단백질 구조 연구 등의

생화학적 기초 연구의 성과를 이용하여 효소 단백질의 질적인 변화를 유도함으로써 특정 목적에 적합한 효소의 생산 및 응용기술이 전개되고 있다. 효소의 산업적 발전사는 Table 1에 나타난 바와 같다. 제 1세대에서는 심부 배양법(submerged fermentation)에 의해 효소를 대량 생산하는 기술이 정립됨에 따라 효소공업이 생물공업에서 중요한 분야로 대두되기 시작했으며 제 2세대로는 효소 고정화 기술 성공에 따른 효소 고정화 반응기를 이용한 high fructose syrup 생산과 유가 배양(fed batch fermentation)법으로의 발전이라 할 수 있다. 제 3세대로 효소 기술이 발전된 계기는 1977년 비수계 효소 반응 합성이 성공되면서인데 이때부터 효소 생산 방식은 주로 유전자 재조합 균주 발효계를 사용한 대량 생산 방식이 도입되었다. 제 3세대의 효소 이용 기술은 지구 환경 보존과 관련 청정 산업화기술(clean technology)의 여파로 효소를 사용하려는 움직임이 증가하여 산업 전반에 고효율, 저 에너지, 저공해 기술인 효소 이용 기술을 사용하는 추세가 뚜렷하다. 제 4세대 효소 이용 기술은 생체 모방기술(biomimics)의 한 분야인 효소 모방기술(enzyme mimics)로 현재까지의 천연 효소가 가지고 있는 고분자성, 안정성, 반응성 및 재사용성 등의 한계성을 극복한 인공 효소인 xenozyme, abzyme 및 chemozyme 등의 생산이 가능해지게 될 것으로 예상된다. 이와 같은 기술이 확립되면 효소이용산업도 전 산업 분야로 확대되어 사용될 것이다(1,2).

Table 1. 효소 공업 기술의 발전사

구 분	제 1 세대	제 2 세대	제 3 세대	제 4 세대
연 대	~ 1960	1960~1985	1985~2000	2000~
효소기능변환기술	천연효소	고정화 효소(1969)	비수계 효소반응(1988)	인공효소
효소 생산 기술	심부배양 (1949)	유가식 배양	재조합 균주 발효	효소모방 합성법
효소 반응 기술	회분식	연속식	연속식 비수계	순환식 재생반응
효소 이용 기술	천연기질/자연반응이용	천연, 반 유기합성	천연, 유기합성기질,	천연, 비천연 기질
	분리효소 이용	균체 효소 이용	비자연 반응기	
자 원	동식물, 곰팡이	곰팡이, 세균	다양화	다양화
산업적 응용분야	식품	식품, 정밀화학	식품, 화학, 의약	산업 전분야

Source: The Microorganisms and Industry Vol. 20 No. 3 (1994)

국외의 효소 생산 및 이용 현황

효소는 1964년 IBU(International Union of Biochemistry)에 의해 추천된 효소 분류 당시 대략 600여종이 알려져 있었으나, 현재 약 3000여종이 되며, 이중 산업적으로 응용되고 있는 주요 효소는 150여종이며, 산업용 효소는 60여종에 달한다. 1995년의 산업용 효소 전체 시장은 약 12억 달러로 추산되며(3), 그 중 세제용 효소가 약 39%, 섬유용 효소가 14%, 전분당 관련 효소가 12%, 의약용 효소가 27%, 연구용 효소가 4%, 진단용 효소가 4%의 비율로 시장을 구성하고 있다(Table 2)(4).

산업용 효소 중 가장 큰 비율을 점하고 있는 것은 세제용 효소인 alkaline protease이며, 그 외에 cellulase, lipase, α -amylase 등이 있고, 전분당 관련 효소로는 glucose isomerase, glucoamylase, α -amylase, β -amylase 등이 있다. 전분당 관련 효소 이용성의 동향을 보면 1976년도 이후 glucose isomerase의 고정화 및 연속반응에 의한 과당 생산이 이루어지면서 관련 효소인 thermostable α -amylase, glucoamylase, immobilized glucose isomerase 등 효소 사용량이 증가되어 왔으나, 최근에는 효소 제품가격 경쟁 등으로 효소 제품 생산량은 증가하나 생산금액의 증가는 근소한 것으로 보인다. 그 외로 전분당 수율 및 품질을 향상시키기 위해 isoamylase, pullulanase, 미생물 기원 β -amylase, β -glucanase 등의 생산이 요구되어지고 있다.

세제용 효소에 있어서는 1971년 이후 alkaline protease가 세제에 사용되기 시작함으로써 효소 첨가 세제의 생산량이 계속 증가되어 왔다. 최근에는 alkaline cellulase, lipase 등이 첨가되어 이들 효소의 사용량도 증가될 것으로 보인다. 유제품 제조용 효소들에 있어서는 동물 rennet를 대체할 미생물 milk clotting enzyme과 유당분해 효소인 lactase도 더욱 개발될 것으로 보인다. 그 외 유지 제품 가공용 lipase, 생전분분해 효소용 amylase 등도 생산이 필요시 되고 있다.

Table 2. 세계 산업용 효소 시장현황 단위 : 백만달러

용도	금액	%
세제용	468	39
섬유용	168	14
전분당 관련	144	12
의약용	324	27
연구용	48	4
진단용	48	4
합계	1200	100

Source: Novo-Nordisk Annual Report (1996)

한편 유전자 재조합기술을 이용한 효소 생산이 전통적 효소 생산시장에 매우 빠른 속도로 침투되고 있다. 예를 들면 치즈 제조용인 카이모신(chymosin)은 유전자 재조합형이 1991년 Pfizer사에 의해 처음 시장에 나와서 현재 미국시장의 60%를 점유하고 있다. 세제용의 lipase는 전량 유전자 재조합 미생물로 생산되고 있는 상황이다. 유전자 재조합 기술의 가장 큰 장점은 생산과정을 급격히 단축시킨다는 점으로 단백질 공학에 의한 효소 변이체의 개발을 가능케한다. 이 기술로 5~10년이 소요되는 재래식 효소개발이 1~2년으로 단축될 수 있다.

세계 효소 시장의 점유 현황을 보면 Novo Nordisk사(덴마크) 50%, Genencor International사(미국)가 30% 점유를 나타내고 있어 시장 양분이 예상되며 특히 Genencor International사가 최근 Gist Brocades사와 Solvay Enzyme사를 인수하면서 Novo Nordisk사를 빠른 성장세로 추격하고 있다.

국내의 효소 생산 및 이용 현황

국내 효소 시장은 95년 기준 약 400억원 규모로, 그 중 의약용 효소시장이 200억원으로 50%의 비중을 차지하여 가장 큰 시장을 형성하고 있으며, 세제용 효소가 65억원으로 16%, 섬유가공용 효소가 60억원으로 15%, 전분당 및 식품용 효소가 40억원으로 10%, 피혁공업 및 환경용 효소가 35억원으로 9%의 비중을 나타냈다(Fig. 1).

국내에서 사용되는 효소의 수입현황을 살펴보면, 주류, 축, 탁주, 주정, 고량주용 효소를 제외하고는 거의 자유롭게 수입이 이루어지고 있으며 수입은 주로 덴마크 Novo Nordisk사, 일본 Daiwa사와 Amano사, 미국 Genencor International사 등으로부터 이루어지고 있다. 95년도 효소제제

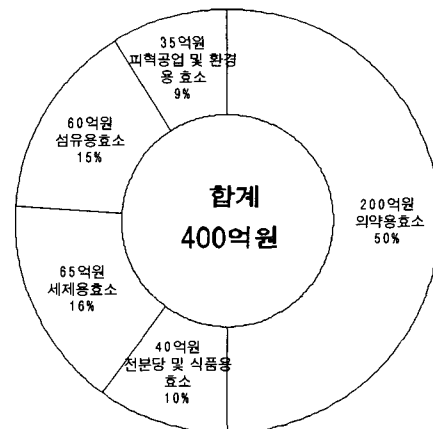


Fig. 1. 국내 효소시장 현황.

들의 수입량을 보면 약 4,200만 달러로 계속 수입량이 증가되는 추세를 나타내고 있다(Table 3).

국내 주류공업 중에서 탁주, 고량주는 주로 분곡, 곡자 형태의 효소제를 사용하여 왔고 지금도 분곡, 곡자와 국내 생산제품 glucoamylase를 병용하여 사용하고 있다. 주정 생산의 경우 1970년대 이전에는 액화과정은 산처리 공정, 당화공정은 분곡 혹은 glucoamylase를 혼합 사용하여 당화시킨 후 알코올 발효가 이루어져왔으나 현재에는 액화공정에 α -amylase를 사용하고 있다. 이 분야에 사용되는 효소량은 금액으로 환산하면 약 20억원 정도로 추정된다.

건분당 제조공업에서는 물엿, 포도당, 과당 등의 생산을 목적으로 효소들이 사용되어 왔다. 전분액화 공정에 사용되는 α -amylase 에는 70~80°C에 적합한 효소와 95~100°C에 적합한 효소가 있는데 생산공정에 맞게 사용되고 있다. 당화에는 *Aspergillus niger*의 glucoamylase가 사용되고 있고 과당제조에는 immobilized glucose isomerase가 사용되고 있다. 전분당 제조공업에서는 70~80°C로 사용되는 α -amylase를 제외하고는 전부 외국 효소제품에 의존하고 있으며, 사용되는 효소량은 약 20억원 정도로 추정된다.

세계공업에서는 효소첨가 세계가 1980년대 이후부터 국내 생산됨으로써 세제용 alkaline protease의 사용량이 급격히 증가되었다. 현재에는 alkaline protease 외에 alkaline cellulase, lipase 첨가제품이 증가될 것으로 보인다. 이들 효소들은 전부 외국 효소제품으로 수입되고 있으며 수입량은 약 65억원 정도로 추정된다.

제빵, 제과공업에서 사용되는 amylase, protease, 어류, 육류 가공에 사용되는 protease는 국내에서 생산된 효소들이 대부분이고, 섬유공업의 α -amylase와 cellulase, 피혁공업의 protease는 국내에서 생산되는 효소제와 외국에서

수입되는 효소제가 경쟁적으로 사용되고 있다.

동물기원의 rennet는 유제품 가공용으로, pancreatin은 의약품원료용으로 모두 외국에서 수입되며 식물 기원인 papain은 맥주 공업에서, bromelain은 고기 연육소 혹은 의약품원료로서 사용되며, 역시 외국에서 수입되는 효소들이다. 의약품원료인 소염효소제 serratiopeptidase는 전부 국내 생산제품이며 소화 효소제인 amylase, protease, cellulase, hemicellulase는 국내 혹은 수입제품이 경쟁적으로 사용되고 있다. 이와 같이 현재 국내에서 산업적으로 사용되는 원료용 효소제품량은 약 400억원 정도로 추정되는데, 국내에서 생산되는 효소들을 이용하려면 사용 가격 및 품질 면에서 외국제품보다 경쟁적으로 우월해야 할 것이다.

국내의 효소생산 현황

국내 효소생산은 1970년도를 기점으로 그 이전에는 주류공업용 효소의 경우 주로 밀기울, 쌀 등 고체배양에 의한 당화용 *Aspergillus usarii*, *Asp. shirousarii*, *Asp. awamorii* 등의 배양물이 그대로 혹은 건조된 amylase 제품의 형태로 사용되었고, 제약업계에 사용되는 소화 효소제로 *Asp. oryzae*의 amylase와 protease가 다소생산 되었다. 피혁가공에서는 *Bacillus protease*가 밀기울 고체배양 건조물로 사용되었고, 전분 액화용으로 *Bacillus* α -amylase의 밀기울 고체배양 건조물이 사용되었다. 1973년도에 주정용 당화효소 생산을 목적으로 하여 배양, 정제 및 실험실을 갖춘 산업적 규모의 효소생산 공장이 설립되기 시작하였으며, 이와 함께 산업적으로 효소생산 및 이용기술에 대한 연구가 이루어졌다고 볼 수 있다.

국내에서 생산되는 효소들로는 *Rhizopus glucoamylase*, *Asp. oryzae* α -amylase, *Asp. oryzae* protease, *Asp. niger*

Table 3. 국내 효소 수입 현황 (1995년)

용도별	주요 상품	금액
세제용 효소	Alkaline protease (savinase, alcalase, maxacal) Alkaline cellulase (celluzyme) Alkaline lipase (lipolase, lipomax)	865
섬유용 효소	Amylase (aquazyme, rapidase, desize) Cellulase (denimax, ecostone)	640
전분당 및 식품용 효소	Bromelain, Rennet, Malt enzyme, Fungamyl, Papain, Termamyl, Spezyme, Dextrozyme, Glucose Isomerase	400
피혁가공용 효소	Novocor, Bio-Enzyme	455
의약품 효소	Pancreatin, Trypsin, Chymotrypsin Biodiastase	1840
합계		4200

Source: 제약협회, KFTA

단위 : 만달러

pectinase, *Trichoderma cellulase* 등이 밀기울 고체배양에서 추출, 정제공정을 거쳐 생산되고 있으며 *Bacillus α-amylase*, *Bacillus protease*는 액체배양에 의해 정제공정을 거친 정제 제품으로 생산되기 시작했다. 최근에는 의약품 소염 효소제인 serratiopeptidase가 생산되고 있으며, 섬유가공용 cellulase도 개발, 생산되고 있다. 현재 국내 효소생산 회사들이 생산하는 원료용 효소 제품량은 85억 원으로 추정되고 있고 현재 수입 효소를 대체하기 위하여 많은 연구와 개발이 이루어지고 있다.

효소산업계의 국내 기술동향

효소의 산업적 생산은 다른 발효 공업과 마찬가지로 효소생산 급원의 검색, 선별공정, 균주의 개량공정, 배양기술, 제제화 기술 및 효소의 응용산업을 고려한 효소이용 기술 등이 개발되어야 하며, 먼저 실험적인 pilot 생산공정을 거쳐 생산된 표준 효소제제를 제조하여 실험을 거친 후에 이루어지게 된다. 여기서 고려해야 할 점으로는 효소이용 산업적인 측면에서 유리한 제품이어야 한다는 것이다. 즉, 기존 효소제품일 경우에는 효소제품가격이 유리해야 하고 품질 등에서 경쟁적으로 우수해야 할 것이다. 신규 효소 제품일 경우에는 효소이용 측면에서 더욱 잇점이 있어야 할 것으로 본다. 따라서 이런 여건들을 고려하여 각 단계별 국내 효소공업의 기술 측면을 살펴보고자 한다.

생산균주 검색, 선별 및 개량

효소 생산회사에서는 산업적 생산에 필요로 하는 미생물들을 여러 방면에서 검색, 선별하는 공정이 이루어지고 있으나 외국과 같이 꾸준히 이루어지고 있지는 않은 것 같다. 또한 균주개량에서도 변이법, 유전조작법 등이 적용되고 있으나 아직도 변이법이 주종인 것 같다. 최근 기업, 학계 등이 균주개발에 많은 연구를 하고 있지만 산업적 생산 균주로 적용시킨 경우는 미비한 것 같다.

배양기술

미생물 배양을 위한 국내 시설은 외국시설을 도입 혹은 국내시설 개선 등으로 고체배양이나 액체배양 시설을 외국과 거의 동일한 시설 형태를 갖추었다고 볼 수 있다. 그러나 배양시설 개선 및 활용면에서 더욱 기술이 축적되어야 하며, 생산되는 효소종류에 따라 미생물 배양조건 등이 계속적으로 검토되어야 할 것이다. 현재 배양에 필요한 특이한 원료 구입 문제 등이 있을 수 있으나, 배양기술

은 점점 축적되고 있으므로 앞으로 거의 외국과 비슷한 것으로 보인다.

정제기술

효소제품 정제에는 배양물의 전처리, 여과, 농축, 불순물 제거를 위한 유기용매 fraction, column chromatography, 결정화, 분자 크기별 막 통과 및 계관시설들이 외국과 거의 동일하게 갖추어졌다고 볼 수 있으며 효소정제에 관한 산업적 응용연구도 기업측면에서 활발히 진행되고 있다. 그러나 아직도 기계 및 시설의 활용, 새로운 기술 정보 등이 미흡한 것으로 보인다.

제제화 기술

세계 효소제품들의 형태를 보면 액상, 분말, 고정화, 결정화, 과립제품 등으로 되어 있다. 이들 제품들은 제품사용 용도에 따라 효소제제화가 이루어지고 있다. 효소액상 제품은 사용 측면에서 볼 때 사용상 편리하지만 생산 측면에서 보면 효소 안정성 등을 고려하여 효소 안정제 등의 검토가 필요하다. 산업용 효소제품들은 거의 액상 제품들로 생산되고 있다. 분말제품은 보관상에는 안정하나 사용할 때 분진이 발생하는 경우가 있다. 과립제품은 효소를 원료로한 제품을 제제화할 때, 제제화된 제품의 보관이나 사용을 유리하게 한 제품으로, 세제에 사용되는 alkaline protease는 전부 과립형태이다. 고정화된 제품은 연속, 장기적 사용을 목적으로 한 제품으로 glucose isomerase는 전부 고정화된 제품이다. 결정화 제품은 특이한 사용 목적으로 사용되는 효소들로 의약품 효소에서 볼 수 있다.

이와 같은 효소제제들은 기본적으로 효소 활성제, 효소 안정제, 효소이용 측면에서의 경제성 등을 고려하여 제제화 되어야 한다. Fig. 2는 위와 같은 여러 가지 생산기술을 토대로 하여 산업적 효소생산 공정을 나타낸 것으로 외국 효소제품과 경쟁하기 위해서는 필요한 시설, 원료, 효소의 물리 화학적 성질 등에 대해서 다각적으로 연구, 개발이 필요한 것으로 보인다.

결 론

현 국내 효소시장 상황은 산업적 효소 이용 측면에서 볼 때 선진국가에서 생산되는 효소 제품을 자유롭게 수입 사용할 수 있으며, 사용자 입장에서 보면 보다 유리하게 선호할 수 있는 상황이다. 따라서 국내 효소 생산 측면에서 기존 효소 제품과 경쟁할 수 있는 품질 및 가격이 유리

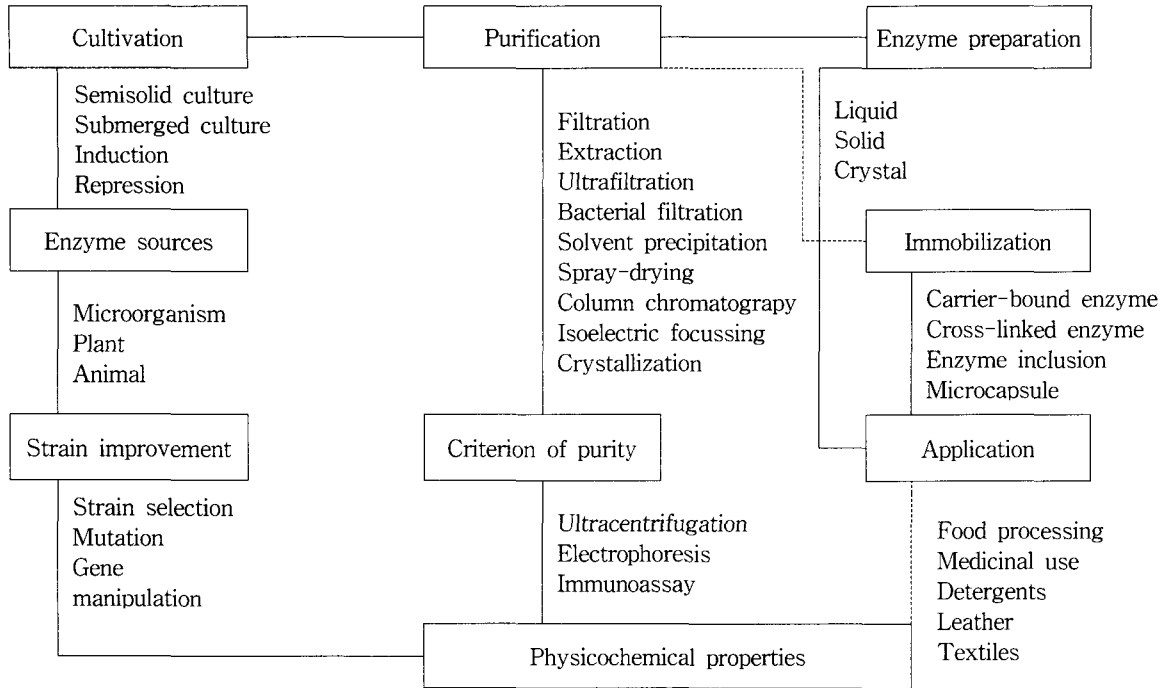


Fig. 2. Production of enzymes.

한 효소제품을 생산해야 하는 것은 당연한 이치이며 새로운 효소제품 개발에도 주력해야 할 것이다. 이러한 관점에서 효소 생산 급원(source)의 검색, 선별 작업이 체계적으로 운영되어야 하고, 효소 생산균주의 개량 작업도 끊임없이 이어져야 할 것이며, 이렇게 함으로써 경쟁 우위의 우수한 생산력을 지닌 균주 확보가 달성될 수 있을 것이다. 또한, 새로운 효소의 산업적 생산 및 응용이 가능하도록 하기 위해서는 기업, 학계 모두 분야별 공동 협력이 절실히 요구되고 있다.

참 고 문 헌

1. Godfrey, T. and Reichelt, J. : *Industrial Enzymology*. Macmillan Publishers Ltd., London(1983)
2. Cheetham, P. S. J. : The Applications of Enzymes in Industry. In "*Handbook of Enzyme Technology*" 2nd ed., Ellis Horwood Publ., Chichester, Chapter 3(1985)
3. Carlsen, S. : *Industrial Use of Enzymes*. Chicago(1990)
4. Riisgaard, S. : *Genet. Eng. Biotechnology*, Vol. 10, No. 5, Nov./Dec.(1990)