

*Penicillium citrinum*의 배지 조성에 의한 Mevinolin 生産 最適化 研究

†차 월 석 · 신 성 의 · 권 규 혁 · 김 선 일 · 이 동 병 · 이 태 범
조선대학교 화학공학과
(접수 : 2000. 4. 17., 게재승인 : 2000. 6. 15.)

The Optimization of Mevinolin Production by Medium Composition of *Penicillium citrinum*

Wol-Suk Cha†, Sung-Huy Shin, Kyu-Hyuk Kwun, Sun-Il Kim, Dong-Byung Lee, and Tae-Bum Lee
Dept. of Chem. Eng., Chosun Univ., Kwangju 501-759, Korea
(Received : 2000. 4. 17., Accepted : 2000. 6. 15.)

These studies were made on the mevinolin production from *Penicillium citrinum* Thom (KCTC 6990) Culture conditions, pH, temperature, carbon sources, nitrogen sources, mineral sources, surfactants and glucose concentration were optimized. The results of glucose concentration and maximum mevinolin production according to incubating time in the flask nearly disappeared after 5 days and appeared after 7 days, respectively. Temperature and pH conditions of maximum mevinolin production were 24 °C and 3.7 pH, respectively. The results of maximum mevinolin production according to the kind of nutrients were as follows. Glucose of carbon sources were 3.5 mg/L. Peptone of nitrogen sources were 3.5 mg/L. K₂HPO₄ of mineral sources was 3.8 mg/L. Tween 20 of surfactants were 4.5 mg/L. Maximum mevinolin production of glucose concentrations was 4.0 mg/L of glucose 100 g/L. In the batch culture, Maximum mevinolin concentration was 10.3 mg/L after 8 days, maximum mevinolin yield, 0.103 mg/g of glucose 100 g/L, maximum cell specific production rate, 0.052 g/g-hr, maximum mevinolin specific production rate, 0.016 mg/g-hr. These results need to be studied more than ever about temperature, pH, medium, and treatment of by-product oil in the batch culture, and must do the fed batch from now to increase mevinolin productivity.

Key Words : mevinolin, production, *Penicillium citrinum*

서 론

콜레스테롤은 세포막을 구성하는 기본물질의 하나로서 생명체에 없어서는 안될 중요한 물질이다. 그러나 혈중 내의 과다한 양의 콜레스테롤이 혈관 내벽에 존재하면 혈관내벽에 침착되어 동맥경화 또는 고지혈증(hypercholesterolemia)을 유발하여 각종 심장질환의 원인으로 지적되고 있으며, 허혈성 심장질환의 위험인자로 가장 중요시되고 있다. 미국의 Framingham study 면역학 조사에 의하면 혈중 농도가 정상치의 상한인 220 mg/mL을 넘으면 관상동맥질환의 발생률은 혈중 농도가 높을수록 증가하는 것으로 보고되고 있다(1,2). 혈중 콜레스테롤 농도를 조절하는

방법으로는 음식물 섭취조절, 체내의 콜레스테롤 생합성 억제 및 효과적으로 배출하는 방법 등이 있다(3).

1976년 Merck사의 Brown 등(4)과 미국의 Albert(5), 일본의 Endo 등(6)이 곰팡이균의 대사물질에서 분리한 mevinolin과 compactin 등이 HMG CoA(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A) Reductase 억제제로서 효능이 알려진 뒤 Lovastatin이라는 상표로 시판 및 개발되고 있는 중이다. 1997년 미국 FDA(Food and Drug Administration)는 Bayer corp.의 콜레스테롤 저하제 "Baycol" (Cerivastatin Sodium)에 대한 판매승인 하였다. 국내에서는 1992년 한국과학재단에 보고된 보고서에 의하면 혈중 콜레스테롤의 농도를 조절하는 기능을 가진 3β-Hydroxy-5α-cholest-8-en-15-one의 합성법이 개발되었다(7). 최근 미국과 중국, 일본 등에서는 콜레스테롤 억제 및 분해성 물질을 개발하여 상품화되고 있으며, 이러한 원인에 의해 발생하는 질병을 치료하는 의약품으로 개발 사용되고 있다(8,9). 그러나 콜레스테롤의 축적을 저해시키는 의약품으로서 개발되고 있는 mevinolin은 생산 수율

†Corresponding Author : Department of Chemical Engineering
Chosun University, Kwangju 501-759, Korea
Tel : 062-230-7218, Fax : 062-230-7226
E-mail : wscha@mail.chosun.ac.kr

이 낮고 생산단가가 비싸 생산성과 경제성을 향상시킬 필요성이 요구되고 있는 실정에 있다.

따라서 본 연구에서는 곰팡이인 *Penicillium citrinum* Thom (KCTC 6990)를 이용하여 배양시간에 따른 세포성장, mevinolin 생성량, glucose 농도 등에 대하여 조사하였다. 또한 mevinolin를 다량 생산하기 위한 초기 pH와 온도변화, 탄소원 및 질소원, mineral, 계면활성제 변화, 희분식 배양을 통한 대량생산 등을 종합적으로 비교 검토하여 콜레스테롤 생합성 억제물질인 mevinolin의 생산 수율을 높이는 최적 배양조건을 규명하여 기능성 식품 산업과 의약품 산업의 기초 자료로 제공하고자 한다.

재료 및 방법

재료

균주는 *Penicillium citrinum* Thom (KCTC 6990)을 사용하였다. glucose, maltose malt extract, yeast extract 및 peptone 등은 Difco제품을, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, KCl, $CaCO_3$, $MnSO_4 \cdot H_2O$ 등은 三全純藥제품을, saccharose, fructose, lactose, ammonium chloride, $(NH_4)_2SO_4$, $FeSO_4 \cdot 7H_2O$, $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$, polypropylene glycol1000, span 80, sodium dodecyl sulfate, Tween80, Tween40 및 Tween20 등은 Junsei제품을, glycerol, corn starch, potato starch, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ 및 KH_2PO_4 등은 東洋제품을, galactose, corn steep liquor, gluten meal, fish meal 및 soybean meal 등은 Sigma제품을 사용하였다. 또한 soluble starch 및 $NaNO_3$ 은 Shinyo제품을 사용하였고, polypeptone은 昭和제품을 사용하였다.

실험방법

균주배양

실험균주인 *Penicillium citrinum* Thom 6990을 배지 glucose 20, peptone 10, malt extract 20, agar 20 (g/L) 조성으로 pH 6.5, 24°C의 조건으로 3일 동안 배양하였다. 前배양은 glucose 40, peptone 2, $NaNO_3$ 2, yeast extract 1, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 1 (g/L) 조성 및 무조정 pH의 조건에서 냉장고에 보관된 균 1백균이를 접종하여 200 rpm, 24°C의 조건으로 5일간 진탕 배양한 후 생산배양에 이용하였다.

flask 배양

Mevinolin 생산을 위한 flask 배양은 Glucose 100, Peptone 5, $NaNO_3$ 3, K_2HPO_4 1, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 2, Tween20 5 (g/L) 조성으로 pH 6.5 조건에서 前배양 접종균을 5% 접종한 후 24°C, 200 rpm으로 진탕하면서 7일간 배양하였다.

발효조 배양

발효조는 용량 5 L (한국발효조 : KF-5L)를 사용하였다. 분석을 위한 시료는 대기압 하에서 sampling port를 통해 채취하였고, 발효조 배양을 수행하기 위하여 먼저 500 mL 전배지를 넣고, 고체배지에 보관중인 접종균을 백균이로 3회 취하여 접종하여 24°C에서 200 rpm으로 5일간 진탕 배양한 후 이를 발효조 배양의 접종 배지로 사용하였다. 그리고 mevinolin 생산을 위해 5 L의 용량의 발효조에 3 L의 생산배지를 넣고, 前배지에서 얻은 접종균 3%를 발효조에 무균적으로 접종하고, 공기는 0.5

vvm으로 주입하였고 온도는 24°C, pH 무조정, DO는 3 ppm으로 유지하면서 배양하였다. 여기서 얻은 배양액을 본 연구의 실험 시료로 사용하였다.

균체량 측정

동일 조건으로 삼각플라스크를 여러 개 배양한 다음 배양액 전부를 여과한 후 90°C에서 24시간 건조한 후 건조 균체량을 측정하였고, 발효조 배양에서는 배양액 20 mL를 취하여 3000 rpm으로 10분간 원심분리 한 다음 상등액을 제거하고, 증류수로 침전물을 세척한 후 90°C에서 24시간 건조시켜 건조 중량을 측정하였다.

Glucose 농도 측정

Glucose 농도는 Somogyi-Nelson 방법(10,11)으로 분광광도계를 이용하여 표준검량선과 비교하여 측정하였다. 즉 균체를 제거한 후 시험관에 적당히 희석시킨 시료 1 mL를 취하여 alkaline $CuSO_4$ 용액 1 mL와 혼합한 후 100°C의 수조에서 20분간 반응시킨 후 냉각수로 1분간 냉각시키고, Arsenomolybdate 용액 1 mL를 가하여 혼합하고 증류수 7 mL 가하여 전체 부피가 10 mL되게 한다. 이 용액을 취하여 UV/VIS photometer (Shimadzu, UV-2101PC)를 사용하여 540 nm에서 흡광도로 glucose 농도를 표준검량선과 비교하여 측정하였다.

Alkaline $CuSO_4$ 용액은 용액 A (Na_2CO_3 25 g, $NaHCO_3$ 20 g, $NaKC_4H_4O_6 \cdot 4H_2O$ 25 g, Na_2SO_4 8 g을 용해한 1 L 수용액)와 용액 B ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 75 g와 진황산 1~2방울의 500 mL 수용액)를 제조하여 실험 시에 용액 A 96 mL와 용액 B 4 mL 혼합하여 사용하였다. Arsenomolybdate 용액은 용액 C (증류수 180 mL에 $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ 10 g과 진황산 8.4 mL를 혼합한 수용액)와 용액 D (증류수 10 mL에 $Na_2HAsO_4 \cdot 7H_2O$ 1.2 g을 용해시킨 수용액)를 혼합하여 37°C에서 1~2일간 반응시킨 후 갈색병에 보관하여 사용하였다.

Mevinolin 분석

Mevinolin 분석은 메탄올 추출법에 의하여 HPLC로 분석하였다. 배양액 2 mL와 methanol 2 mL를 1 분 동안 shaking한 후 3000 rpm으로 30분간 원심분리한 뒤 상등액을 0.45 μ m의 membrane filter로 여과한 후 여과액 50 μ l를 HPLC로 주입하여 분석하였다. 미리 작성된 mevinolin의 standard curve를 이용하여 정량하였다. 또한 측정용 표준물질로서 mevinolin은 종근당에서 기증 받아 사용하였으며 각각 5, 10, 100, 200, 400, 600, 800, 1000 ppm을 제조하여 0.45 μ m의 membrane filter로 여과한 후 50 μ l를 HPLC에 주입하였다. 이것으로부터 자동 적분된 면적비를 얻어 표준으로 하였다.

결과 및 고찰

배양시간에 따른 세포성장과 pH 변화

glucose 40, peptone 5, $NaNO_3$ 2, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 2, yeast extract 1, Tween20 5 (g/L)가 포함된 배지를 pH 6.5로 조절한 다음 前배양 접종균을 5% 접종한 후 24°C, 200 rpm으로 15일간 진탕배양하면서 배양시간의 경과에 따른 세포성장과 pH 변화를 Figure 1에 나타내었다. 균체량은 시간이 경과함에 따라 균체량

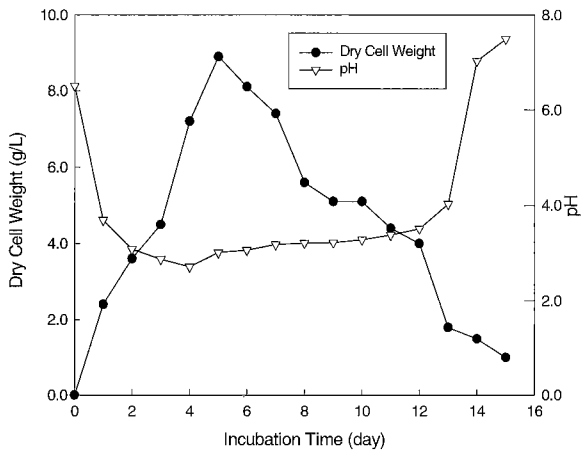


Figure 1. Time course changes of cell growth and pH by *Penicillium citrinum*.

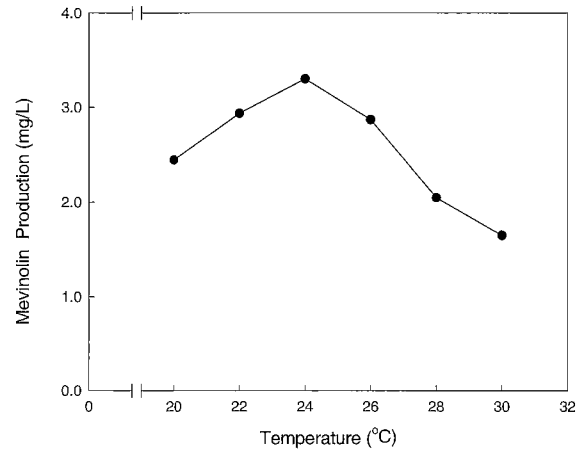


Figure 3. Effect of temperature on the mevinolin production by *Penicillium citrinum*.

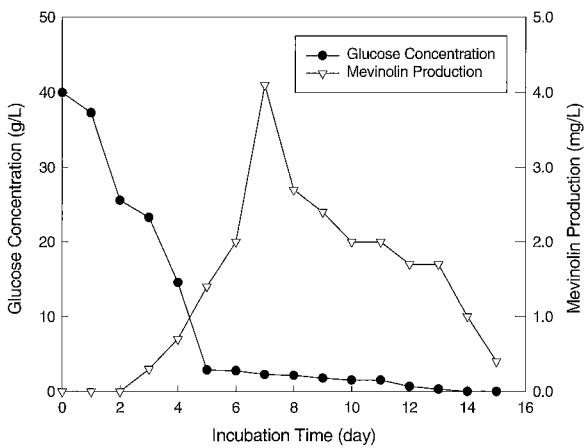


Figure 2. Time course changes of glucose concentration and mevinolin production by *Penicillium citrinum*.

이 증가하였고, 배양 5일 후에 최대 균체량을 보였다. 또한 시간의 경과에 따른 pH 변화는 초기 pH 6.5에서 배양 1일에 급격한 감소를 보였으며, 그 이후 점차 감소하다가 배양 14일째에 급격히 증가하였는데 그 이는 glucose의 부족으로 기인한 것으로 여겨진다.

배양시간에 따른 glucose 소비량과 mevinolin 생성량

배양시간에 따른 세포성장과 pH 변화 실험과 동일한 조건에서 배양시간에 따른 glucose 농도와 mevinolin 생성을 검토하여 Figure 2에 나타내었다. glucose는 14일만에 전부 소비되었다. *Penicillium citrinum*의 mevinolin 생성은 배양 3일 후에 mevinolin 생성을 나타내기 시작하여 배양 7일째에 최대 생성량을 나타내었는데 이는 어느 정도 세포가 성장한 후에 세포 밖으로 mevinolin을 내보내는 것으로 사료된다. 또한 glucose가 거의 소모된 7일째에 mevinolin의 생산량이 최대가 되는 것은 세포에서 생성되는 비이온성 물질인 오일에 의한 공기와의 접촉차단과 glucose가 소모에 그 원인이 있다.

온도변화에 따른 mevinolin 생성

20~30°C 사이를 2°C 간격으로 조절하여 7일간 진탕배양한

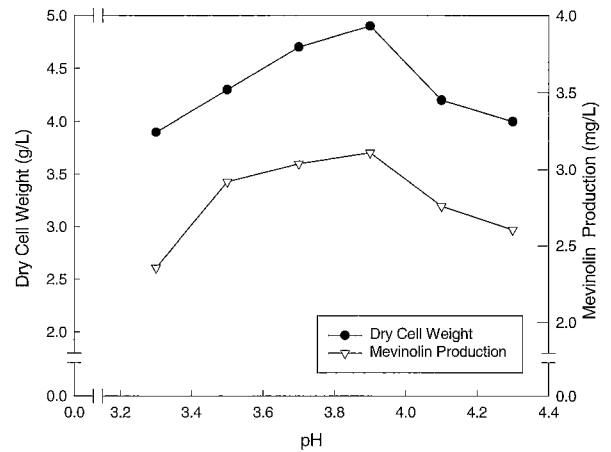


Figure 4. Effect of initial pH on the mevinolin production by *Penicillium citrinum*.

것을 제외하고는 배양시간에 따른 균체량과 pH 변화 실험과 동일한 조건에서 실험하였으며, 배양온도에 따른 mevinolin 생성을 Figure 3에 나타내었다. 22°C와 26°C에서 mevinolin 생성이 우수하였고, 최적배양 온도는 24°C였으며, 최대 생성량은 3.3 mg/L였다.

배양액의 초기 pH에 따른 mevinolin 생성

Mevinolin 생성의 최적 pH를 알아보기 위하여 멸균된 0.5 N-HCl과 0.5 N-NaOH를 사용하여 배양액의 초기 pH를 3.3~4.3으로 조절하고, 7일간 배양한 것을 제외하고는 배양시간에 따른 균체량과 pH 변화 실험과 동일한 조건에서 실험하였으며, 그 결과는 Figure 4에 나타내었다. mevinolin 생성은 pH 3.9에서 3.9 mg/L로 최대량을 보였으며 pH 3.7과 3.5에서도 비교적 높은 생성을 보였다. 또한, 균체량에 따라서는 mevinolin 생성이 증가할수록 균체량이 증가하여 균체량과 mevinolin 생성이 서로 일치를 보여주었다.

탄소원 효과

Mevinolin을 생산하는데 가장 효과적인 탄소원을 검토하기 위해 glucose, maltose, glycerol, starch, potato starch, corn starch,

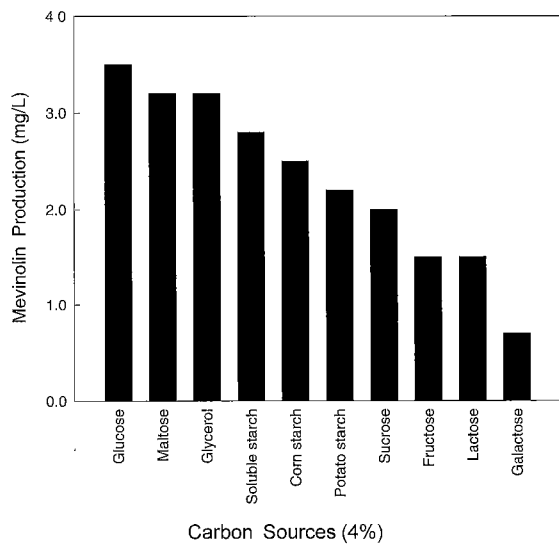


Figure 5. Effect of various carbon sources on the mevinolin production by *Penicillium citrinum*, Basal medium: Peptone 1.0, NaNO₃ 0.5, C.S.L 1.0, Soybean meal 1.0, MgSO₄ · 7H₂O 0.1 (%).

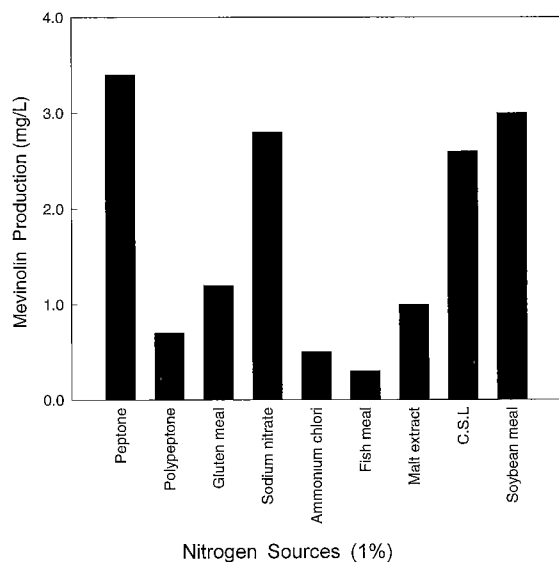


Figure 6. Effect of various nitrogen sources on the mevinolin production by *Penicillium citrinum*, Basal medium: Glucose 5, yeast extract 0.1, MgSO₄ · 7H₂O 0.1 (%).

saccharose, fructose, lactose, galactose를 각각 4%를 배지로 사용하였다. 생산배지(pH 6.5) 100 mL에 前배양 접종균을 5% 접종하고, 24°C, 200 rpm으로 7일간 진탕 배양하였으며, 그 결과는 Figure 5에 나타내었다. 여러 탄소원 중에서 가장 효과적인 탄소원은 glucose가 3.5 mg/L로 mevinolin 생성량이 가장 많았으며, 다음은 glycerol, maltose, galactose, starch, lactose, fructose, corn starch, potato starch, saccharose 순서를 보였다. 따라서 glucose를 탄소원으로 사용하였다.

질소원 효과

질소원 효과를 검토하기 위해서 peptone, polypeptone, soybean meal, corn steep liquor, glutean meal, sodium nitrate, ammonium chloride, fish meal, malt extract를 1%를 배지로 사용하였다. 생

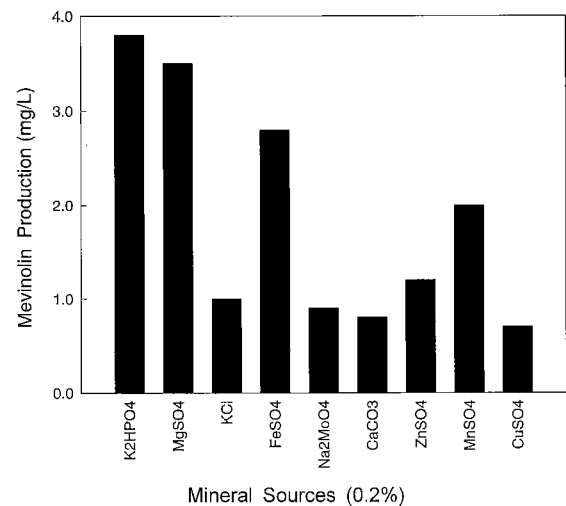


Figure 7. Effect of various mineral sources on the mevinolin production by *Penicillium citrinum*, Basal medium: Glucose 4, Peptone 0.5, NaNO₃ 0.2, Yeast extract 0.1 (%).

산배지(pH 6.5) 100 mL에 前배양 접종균을 5% 접종하고, 24°C, 200 rpm으로 7일간 진탕 배양하였으며 그 결과는 Figure 6에 나타내었다. 여러 질소원 중에서 가장 효과적인 질소원은 peptone 이 3.5 mg/L로 mevinolin 생성량이 가장 많았으며, 다음은 soybean meal, NaNO₃, corn steep liquor, gluten meal, malt extract, polypeptone, ammonium chloride, fish meal 순서를 보였다. 따라서 peptone을 질소원으로 사용하였다.

Mineral 효과

Mineral효과를 검토하기 위해서 K₂HPO₄, MgSO₄ · 7H₂O, KCl, FeSO₄ · 7H₂O, Na₂MoO₄ · 2H₂O, CaCO₃, ZnSO₄ · 7H₂O, MnSO₄ · H₂O, CuSO₄ · 5H₂O 등을 배지로 사용하였다. 생산배지(pH 6.5) 100 mL에 前배양 접종균을 5% 접종하고, 24°C, 200 rpm으로 7일간 진탕 배양하였으며, 그 결과는 Figure 7에 나타내었다. K₂HPO₄가 3.8 mg/L로 mevinolin 생성이 가장 많았으며, 다음은 MgSO₄ · 7H₂O, FeSO₄ · 7H₂O, MnSO₄ · H₂O, ZnSO₄ · 7H₂O, KCl, Na₂MoO₄ · 2H₂O, CaCO₃, CuSO₄ · 5H₂O 순서를 보였다.

계면활성제 첨가효과

Penicillium citrinum Thom은 mevinolin을 생산하는 동안 비이온성 물질인 오일 침전물의 영향으로 생산후기에는 mevinolin이 생산되지 않았는데 이는 오일 침전물이 세포를 둘러싸 공기와의 접촉을 차단해서 세포성장을 저해하게 되어 생산되지 않는 것으로 생각되어진다. 따라서 부산물인 오일 침전물을 녹이기 위하여 배양 중에 여러 계면활성제를 첨가하여 mevinolin 생성량을 검토하였으며, 그 결과를 Figure 8에 나타내었다. 비이온계인 Tween20이 4.5 mg/L로 생성량이 가장 많았으며, sodium dodecyl sulfate를 제외하고는 계면활성제를 첨가하지 않은 것보다 많은 생성량을 보였다.

Glucose 농도변화에 따른 mevinolin 생성

Glucose 초기농도를 각각 10, 20, 40, 60, 100, 200 (g/L)로 변화시키고, 7일간 배양한 것 이외에는 배양시간에 따른 세포성장과 pH 변화 실험과 동일한 조건에서 실험한 결과는 Figure 20에

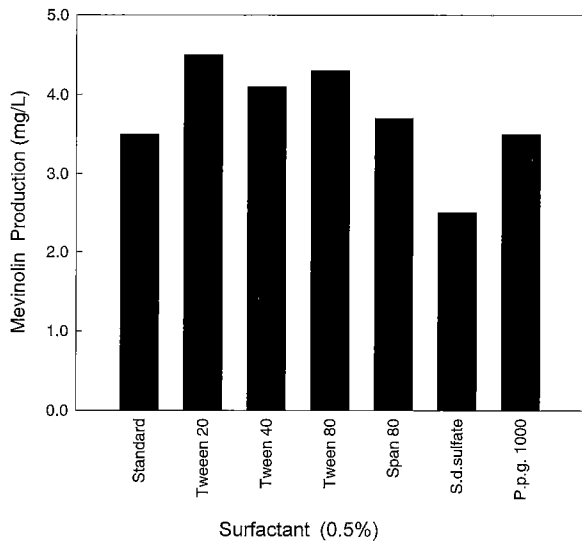


Figure 8. Effect of various surfactant sources on the mevinolin production by *Penicillium citrinum*, Basal medium: Glucose 4, Peptone 0.2, NaNO₃ 0.2, Yeast extract 0.1, MgSO₄ · 7H₂O 0.1, C.S.L 0.2 (%).

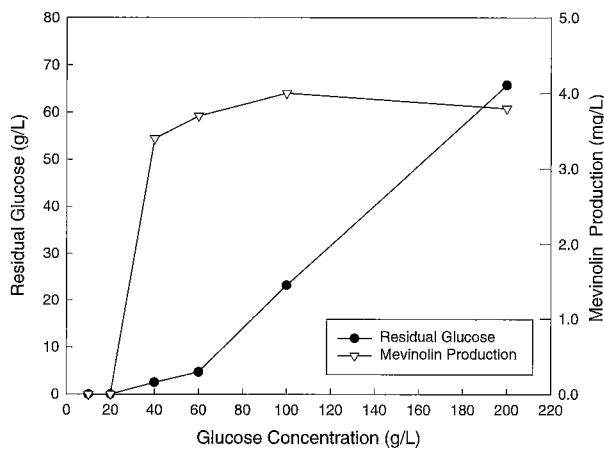


Figure 9. Effect of initial glucose concentration on the mevinolin production by *Penicillium citrinum*.

나타내었다. Figure 9에 나타난 것과 같이 10, 20 (g/L)를 이용하여 배양할 때는 glucose가 전부 소비되었다. Mevinolin 생산은 glucose농도가 100 g/L를 이용할 때 4.0 mg/L로 가장 높은 생산성을 나타내었다. 따라서 Mevinolin 생산을 위한 최적 glucose 농도는 100 g/L이었다.

희분식배양

Glucose 초기 농도를 100 g/L로 하면서 생산배지로서는 peptone

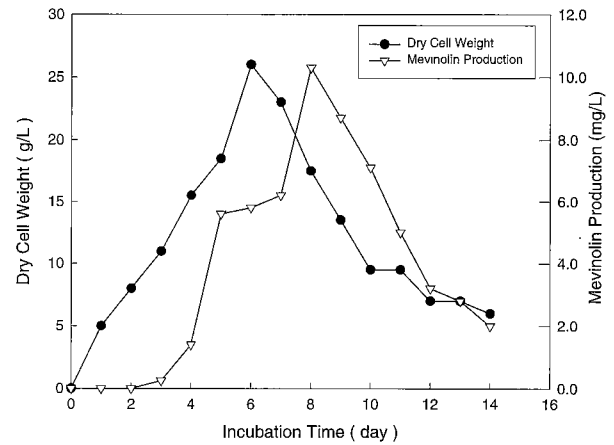


Figure 10. Time course changes of cell growth and mevinolin production in batch cultures of *Penicillium citrinum*.

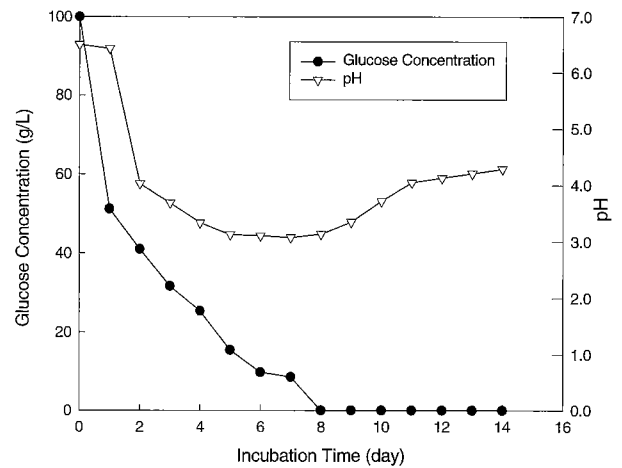


Figure 11. Time course changes of glucose concentration and pH in batch cultures of *Penicillium citrinum*.

5, NaNO₃ 3, K₂HPO₄ 1, MgSO₄ · 7H₂O 2, Tween20 5 (g/L)를 사용하여 배양시간에 따른 세포성장, pH 변화, glucose 농도와 mevinolin 생성량을 조사하였으며, 결과는 Figure 10, 11와 Table 1에 나타내었다. 배양 6일에서 최대 세포성장을 보였으며, 최대 mevinolin 생산은 배양 8일에 10.3mg/L이었다. 세포가 성장함에 따라 mevinolin의 생산량은 증가하는 경향을 보이는데 약 2일간의 차이를 보이고 있다. 이와 같은 세포성장과 mevinolin 최대 생산되는 시간이 다른 이유는 영양을 섭취 후에 세포 밖으로 mevinolin을 보내는데 요구되는 시간에 의한 것으로 생각된다. 그리고 배양 시간의 경과에 따른 pH 변화는 초기 pH 6.5에서 배양 2일에 급격한 감소를 보였으며, 그 이후 점차 감소하다가

Table 1. Characteristics of cell growth and mevinolin production in batchcultures of *Penicillium citrinum*.

glucose (g/L)	X _m (g/L)	α _m (mg/L)	Y _{X/S} (g/g)	Y _{α/S} (mg/g)	μ _m = 1/X (dX/dt) _{max} (g/g-hr)	ν _m = 1/X (dα/dt) _{max} (mg/g-hr)
100	26	10.3	0.288	0.103	0.052	0.016

X_m = maximum cell density

Y_{X/S} = maximum cell yield

μ_m = maximum cell specific production rate

α_m = maximum mevinolin concentration

Y_{α/S} = maximum mevinolin yield

ν_m = maximum mevinolin specific production rate

배양 8일째부터 점차 증가하고, 있음을 보여주었는데 그 이유는 glucose가 전부 소비되었기 때문에 pH가 상승했다고 생각되어진다. 또한, glucose 농도는 8일만에 전부 소비되었으며 glucose 초기농도 100 g/L일 때 최대 세포수율은 0.288 g/g이었고, 최대 mevinolin 수율은 0.103 mg/g이었다. 이때 세포 최대 비생성속도는 0.052 g/g-hr이었고, mevinolin 최대 비생성속도는 0.016 mg/g-hr이었다.

요 약

Mevinolin을 생산하기 위하여 *Penicillium citrinum* Thom (KCTC 6990)을 이용하여 배양시간에 따른 세포성장, pH 변화, glucose 농도, mevinolin 생성량, 온도 변화, 초기 pH 변화, 탄소원 효과, 질소원 효과, mineral 효과, glucose 농도변화, 회분배양에 따른 mevinolin 생성의 발효결과는 다음과 같다.

플라스크에서 배양시간에 따른 glucose 농도와 mevinolin 생성을 검토한 결과 glucose가 배양 5일 후에 거의 소비되었으며, mevinolin 생성은 배양 7일에서 최대 생성을 나타내었다. mevinolin 생성을 위한 최적 pH는 3.9이며, 최적 온도는 24℃였다. 탄소원들 중 glucose가 3.5 mg/L로 mevinolin 생성이 가장 좋았으며, 다음은 glycerol, maltose, galactose 등의 순서로 양호함을 보였다. 여러 질소원 중에서 가장 효과적인 질소원은 peptone이었으며, 최대 mevinolin 생성량은 3.5 mg/L이었다. 다음은 soybean meal, NaNO₃, corn steep liquor 등의 순서로 양호함을 보였다. Mineral 종류의 효과로서는 K₂HPO₄가 3.8 mg/L로 mevinolin 생성이 가장 많았으며, 다음은 MgSO₄·7H₂O가 3.5 mg/L으로 비교적 양호함을 보였다. 계면활성제의 효과로서는 비이온계인 Tween 20이 4.5 mg/L로 mevinolin 생성량이 가장 높았으며, 다음은 Tween 80, Tween 40, Span 80의 순서로 양호함을 보였다. Glucose 농도변화에 따른 결과는 100 g/L일 때 4.0 mg/L로 mevinolin 생산량이 가장 높았다. 회분배양일 때는 최대 mevinolin 생산은 배양 8일에 10.3 mg/L로 최대치였다. glucose 초기농도 100 g/L일 때 최대 세포수율은 0.288 g/g이었고 최대 mevinolin 수율은 0.103 mg/g이었다. 또한, 세포 최대 비생성속도는 0.052 g/g-hr이었고, mevinolin 최대 비생성속도는 0.016 mg/g-hr이었다.

Mevinolin의 생산성을 보다 높이기 위해 회분식 배양에서 pH, 온도, 배지농도 등의 연관성을 밝히고, 부산물인 오일의 해결방

안을 모색해야 할 것이며, 나아가서 유가배양을 통해 생산성을 높이는 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Lee, Y. K. (1989), Is There increasing Ischemic Heart Disease?, *SeJong Medicine*, **6**, 149-154.
2. Hosobuchi, M., K. Ogawa, and H. Yoshikawa (1993), Morphology Study in Production of ML-236B, a Precursor of Pravastatin Sodium, *Penicillium citrinum*, *J. Fermentation and Bioeng.* **76**, 470-475.
3. Huh, K. B. (1990), Present Conditions and Measures to Nutrition and Its Disease, *J. Korean Nutr.* **23**(3), 197-201.
4. Brown, A. G., T. C., Smale, T. J., King, R., Hasenkamp, and R. H., Thompson (1976), Crystal and Molecular Structure of Copactin, a New Antifungal Metabolite from *Penicillium brevicompactum*, *J. Am. Chem. Soc. perkin I*, 1165-1170.
5. Alberts, A. W., J. Chen, G. Kuron, V. Hunt, J. Huff, and C. Hoffman (1980), Mevinolin, a Highly Potent Competitive Inhibitor of Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase and cholesterol lowering agent *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **77**, 3957-3961.
6. ENDO. A., M. Kuroda, and Y. Tsujita (1976), ML-236C, New Inhibitors of Cholesterogenesis Produced by *Penicillium citrinum*, *J. Antibiotics*, **29**, 1346-1348.
7. Kim, H. S. (1992), Study on Synthesis of HMG Co A Reductase Inhibitor, KOSEF, 901-0302-027-2.
8. Shindia, A. A. (1997), Mevinolin Production by Some Fuggi, *Folia Microbiol.* **42**, 477-180.
9. Kishida, Y., A. Naito, S. Iwado, A. Terahara, and Y. Tsufita (1991), Research and Development of Pravastatin, *Yakugaku Zasshi*, **111**, 469-487.
10. Nelson, N. (1944) a Photometric Adaption for the Somogyi Method for the Determination of Glucose. *J. Biol. Chem.* **153**, 375.
11. Somogyi, M. (1951), Notes on Sugar Determination. *J. Biol. Chem.* **195**, 19.