

기능성 인삼제품 생산을 위한 인삼사포닌 변환기술

Bio-Conversion Technology of Ginseng Saponin for Production of Functional Foods

양덕춘 · 성락금

경희대학교 한방재료가공학과
고려인삼명품화사업단 및 인삼유전자원 소재은행

Yang, Deok-Chun, Le Qin Cheng

Oriental Medicinal Materials and Processing, KGCMVP and GGRB, Kyung Hee University

1. 서론

Panax ginseng C. A. Meyer는 두릅나무과(Araliaceae) 인삼속(*Panax*) 식물에 속하는 다년생 반음지성 속근초로서 2,000여년 전부터 아시아, 러시아를 비롯하여 심지어 유럽에서도 진귀한 약재로 광범위하게 사용되어 왔다(Nah, 1997). 인삼에는 인삼사포닌, 지용성성분, 합질소화합물, 탄수화물, 비타민 등 다양한 성분들이 존재한다. 대부분 인삼사포닌은 구조적으로 triterpenoid dammarane 골격에 glucose, arabinose, xylose, rhamnose 등당이 결합되어 생성된 배당체로서 인삼의 가장 중요한 약리활성성분으로 인정되고 있고(Karikura et al., 1991), 항암(Im et al., 1995; Li et al., 2003), 간기능보호(Lee et al., 2005), 항당뇨(Xie et al., 2005), 항산화(Kim et al., 2004), 면역기능증강(Wang et al., 2005), 혈관 확장(Kim et al., 2003), 항피로(Wang et al., 1983)와 항스트레스(Saito et al., 1974)등 효능을 나타낸다고 한다. 배당체 화합물들은 함량과 분포 상에서 가장 많은 천연물이고, 식물유래 의약품 중 terpenoid 다음으로 많이 사용되는 천연물질이다(Liu et al., 2005). 자연계에 존

재하는 많은 배당체 화합물들은 그 자체의 활성보다 당을 분해하여야만 더 많은 약효를 발휘한다(Akao, 1992). 예를 들면 대황(大黃)과 센나(番瀉)에 들어있는 senoside는 사하(瀉下)작용이 없지만, 장내 β -glucosidase에 의해 분해된 대사산물인 rheinanthron은 아주 강한 사하작용을 나타내고(Dreessen et al., 1981), 고등식물에 광범위하게 존재하는 rutin은 항균 및 항바이러스 활성을 나타내지만 당분해산물 quercetin은 뛰어난 강심제작용과 혈중 콜레스테롤 수준을 현저하게 감소시켜 혈중 지질농도를 감소시키는 작용을 나타내는 것으로 밝혀진바 있다(Liu et al., 2005; Basarkar and Nath, 1983). 인삼사포닌은 자연계에 존재하는 이러한 배당체 화합물과 마찬가지로 major 사포닌의 당 가수분해에 의하여 만들어진 minor 사포닌이 major 사포닌에 비하여 흡수나 약효 등 면에서 훨씬 뛰어난 효과를 나타낸다고 한다.

인삼사포닌은 인삼의 가장 대표적인 약리활성 성분으로서 인공적 합성을 위한 많은 연구가 수행되었지만 아직 성공하지 못하고 있는 실정이다. Minor 인삼사포닌은 주로 화학적(Bae et al., 2004; Ogihara and Nose, 1986), 물리학적(Ha et al., 2007; Wang et al., 2006

Corresponding author : Deok-Chun Yang
Kyung Hee University, Oriental Medicinal Materials and Processing, Korea
Tel : 031-201-2688
H · P : 010-2483-5434
E-mail : dcyang@khu.ac.kr

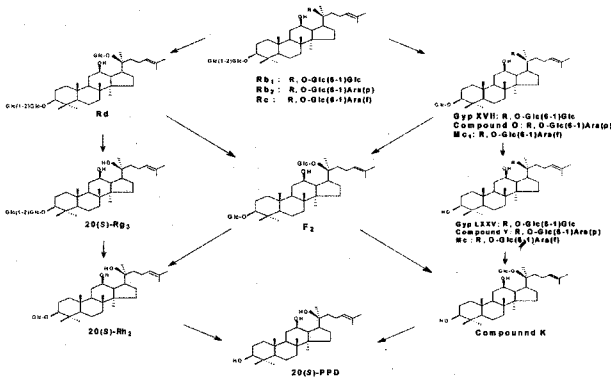


그림 1. Biotransformation pathways of protopanaxadiol type saponins. Glc: β -D-glucose; Ara (p): α -L-arabinose (pyranose); Ara (f): α -L-arabinose (furanose).

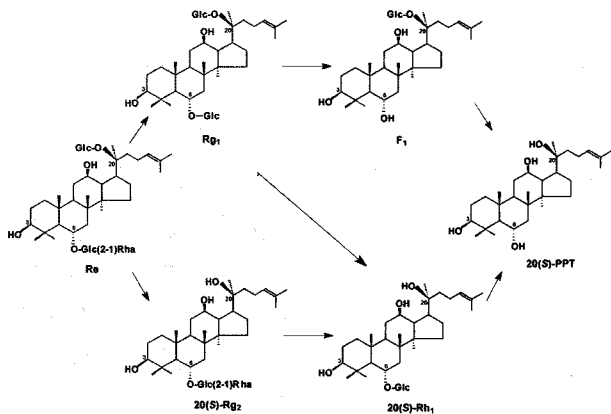


그림 2. Biotransformation pathways of protopanaxatriol type saponins. Glc: α -D-glucose; Rha: α -L-rhamnose.

and 2007; 박, 2004) 혹은 미생물학적(Chi et al., 2006; Cheng et al., 2006)이나 효소학적 방법(Ko et al., 2000; Zhang et al., 2001; Yu et al., 2007)으로 기존에 대량 존재하는 major 인삼사포닌의 변형을 통하여 그림 1 및 그림 2과 같은 전환경로를 통하여 생산하거나 유사한 구조를 가지고 있는 천연물을 바탕으로 합성하는 반합성(semi synthesis) 방법(Anufriev et al., 1997; Atopkina et al., 1997; 신 등, 2001)을 사용하고 있다.

현재 인삼 산업은 기존의 뿌리삼을 주재료로 하던 것을 각종 가공법에 의하여 효능이 증가된 고부가가치 인삼제품을 출시하고 있다. 가장 원조격으로 생각되는 홍삼은 증삼하여 말리 것으로 보관의 용이성도 있지만 열처리에 의하여 특수성분이 변형되어 더욱더 많은 효과를 내기 때문이다. 또한 옛 선조들이 주로 지황과 돌굴레 등에서 행해오던 9증9포 방법이 인삼에도 도입되어 새로운 인삼으로 생

산되고 있으며, 각종 미생물을 이용한 발효처리 등을 통한 사포닌을 전환시킴으로서 더욱더 효능이 증가된 인삼제품을 출시하고 있다.

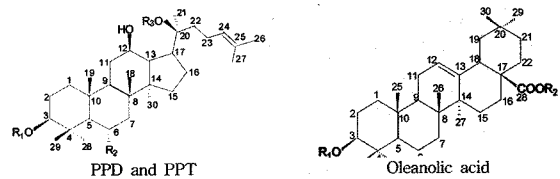
본 인삼연구동향에서는 기능성 인삼제품을 생산하여 부가가치를 높이기 위하여 진행되고 있는 인삼사포닌변환기술을 종합적으로 검토하여 보고하고자 한다.

2. 본 론

1) 인삼사포닌의 분류

인삼사포닌은 주로 고려인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer), 미국삼(*Panax quin-quefolium* L.), 전칠삼(*Panax notoginseng* (Brk.) F.H. Chen), 죽절삼(*Panax japonicum* C. A. Meyer)과 같은 인삼속 식물에 존재하고, 근, 경, 잎 등에 광범위하게 분포되어 있으며, 함량은 인삼경, 인삼뿌리, 인삼잎 순으로 많아진다(김 등, 1987).

고려인삼에서 인삼사포닌은 triterpenoid인 oleanane 계 사포닌과 dammarane type 사포닌으로 분류되며, dammarane type 사포닌은 구조특징에 근거하여 다시 protopanaxadiol 계 사포닌(PPD)과 protopanaxatriol 계 사포닌(PPT)으로 분류된다. Protopanaxadiol 계 사포닌은 C-3, C-12 및 C-20에 수산기가 결합되어 있는 것으로 ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Rg₃, F₂, Rh₂, compound K,



Ginsenosides		R ₁	R ₂	R ₃
PPD Type	Rb ₁	-Glc-Glc	-H	-Glc-Glc
	Rb ₂	-Glc-Glc	-H	-Glc-Ara (p)
	Rc	-Glc-Glc	-H	-Glc-Ara (f)
	Rd	-Glc-Glc	-H	-Glc
	F ₂	-Glc	-H	-Glc
	(R, S)-Rg ₃	-Glc-Glc	-H	-H
	(R, S)-Rh ₂	-Glc	-H	-H
	Compound K	-H	-H	-Glc
(R, S)-Protopanaxadiol	-H	-H	-H	
PPT Type	Re	-H	-OGlc-Rha	-Glc
	Rf	-H	-OGlc-Glc	-Glc
	Rg ₁	-H	-OGlc	-Glc
	F ₁	-H	-H	OGlc
	(R, S)-Rg ₂	-H	-OGlc-Rha	-H
	(R, S)-Rh ₁	-H	-OGlc	-H
(R, S)-Protopanaxatriol	-H	-OH	-H	
Oleanane Type	Ro	-GlcUA-Glc	-Glc	-

그림 3. Classification of ginseng saponin. Glc: β -D-glucose; Ara (p): α -arabinose (pyranose); Ara (f): α -L-arabinose (furanose); Rha: α -L-rhamnose; GlcUA: glucuronic acid.

protopanaxadiol 등이 포함되고, protopanaxatriol 계 사포닌은 C-3, C-6, C-12 및 C-20에 수산기가 결합되어 있는 것으로 ginsenoside Re, Rg₁, Rg₂, Rf, Rh₁, F₁, protopanaxatriol 등 사포닌이 포함되며(그림 3), ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Re 및 Rg₁ 등 6종 사포닌이 백삼과 홍삼 중 전체 인삼사포닌의 90% 이상을 차지한다고 한다(박, 2004).

2) 변환 인삼사포닌의 효능

인삼사포닌은 암세포의 사멸과 암세포의 분화촉진, 신생혈관형성 억제, 암세포 침윤억제 및 신체 면역력증가와 암세포로 하여금 항암제에 대한 민감성을 높이는 등 다양한 방법으로 항암 및 합암전이 효과를 나타낸다.

일찍 일본학자 Odashima 등(1979)은 ginsenoside Rh₂는 체외에서 폐암세포, B-16 악성세포와 HELA의 증식을 억제한다고 보고하였고, Park 등(1997)과 Tatsuka 등(2001)은 ginsenoside Rh₂는 암세포의 사멸을 유도하고, Kim 등(1998)은 ginsenoside Rh₂와 Rh₃는 암세포의 분화를 유도한다고 보고 하였다. 박 등(1998)은 ginsenoside Rh₂와 Rh₁은 암세포의 침윤에 중요한 역할을 하는 MMP-9 유전자의 발현을 현저하게 감소시켜 합암전이 효과를 나타낸다고 보고하였고, Lee 등(1999, 2000)은 IH-901(compound K)의 체외에서 백혈병 HL-60, 폐암세포 PC-14, 위암세포 MKN-45, 간암세포 HepG2의 증식 억제효과 및 골수암세포의 사멸 유도효과를 보고 하였으며, Jin 등(2003)은 protopanaxadiol의 HeLa 암세포증식 억제효과에 대해서 보고하였다. Bae 등(2002)은 20(S)-Rg₃, 20(S)-Rh₂, 20(S)-PPD의 lymphocytic leukemia 세포주 L1210, lymphoid neoplasma 세포주 P388, 인체 cervix uterine 암세포주 Me180 및 인체 폐암세포 A549에 대한 증식억제효과를 보고하였고, Tao 등(2002)은 ginsenoside Rg₃는 신생혈관형성 억제를 통하여 위암의 성장과 암전이 억제작용을 한다고 보고하였다. 또한 면역기능증가에 대한 연구도 진행되었는데 Wang과 Meng(1999)은 마우스에 ginsenoside Rg₃를 처리하여 면역기관의 중량, 혈청 중 hemolysis의 농도, 림파세포 증식, NK 활성 등의 측정을 통하여 Rg₃의 면역기능 증강작용을 확인하였고, Xu 등(2007), Gao 등(2002) 및 Zhang 등(2006b)은 ginsenoside Rg₃는 암세포로 하여금 방사선치료약물에 대한 민감성을 높이고 신체 면역력을 증가시켜 수명을 연장시키고 삶의 질을 향상시킨다고 보고하였으며, Guo 등(2007)은 ginsenoside Rh₂의 구조수식을 통하여 합성한 유도체물질은 농도가 5-100µg/ml일 때 마우스 B림파구 세

포의 증식을 현저하게 촉진하고, 농도가 50-300 µg/ml일 때 NK세포의 YAC-1에 대한 살상작용을 월등하게 증가시키며, 농도가 5-200 µg/ml일 때 마우스의 대사기능을 현저하게 증가시켜 현저한 면역기능 증강효과를 나타냈다고 보고하였다. 특히 변환사포닌의 신경보호작용 및 기억개선효과도 보고되었는데 Li 등(2007)은 ginsenoside Rg₂는 항산화와 항apoptosis를 통하여 PC12 세포의 glutamate 유발 신경세포손상을 현저하게 감소시킨다고 보고하였고, Kim 등(2007)은 homocysteine에 의해 유발된 마우스 해마신경세포의 흥분독성(excito toxicity)에 대한 ginsenoside Rg₃의 신경보호작용을 보고하였으며, Tian 등(2005) 및 Park 등(2004a)은 ginsenoside Rg₃와 Rh₂는 뇌 허혈로 인한 쥐의 뇌손상에 대하여 신경 보호작용을 한다고 보고하였다. 또한 Zhang 등(2006)은 ginsenoside Rg₃의 알코올로 인한 기억감퇴 개선작용을 보고하였고, Li 등(2007)은 ginsenoside Rg₂의 치매치료효과를 보고하였다. 이 외에 compound K, ginsenoside Rh₂, Rh₁ 등은 항알리지 작용을 나타내고(Choo et al., 2003; Park et al., 2003; Park et al., 2004b), ginsenoside Rg₃는 혈관확장작용(Kim et al., 2003), 혈소판 응집억제 효과(이 등, 1997), 항주름 효과(김 등, 2004)등을 나타내며, 20(S)-PPD는 체내 지혈대사를 조절하고 PGI₂/TXA₂ 비율 및 SOD 활성을 증가시켜 항동맥경화 작용을 나타내고(Sui et al., 2004), ginsenoside Rg₂는 심근허혈에 대한 현저한 개선작용을 나타낸다고 보고 하였다(Tian et al., 2003).

3) 인삼사포닌의 전환 방법

인삼사포닌은 구조적으로 당부분과 비당부분 즉 비당체 부분으로 나뉘며 ginsenoside Ro를 제외한 기타 인삼사포닌의 비당부분은 다시 4환성 고리부분과 측쇄 부분으로 나눌 수 있다(그림 4).

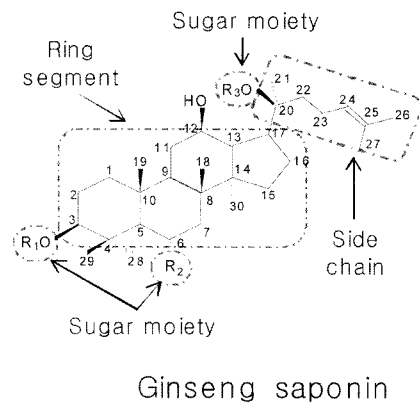


그림 4. Basic structure of ginsenoside.

인삼사포닌의 당부분에는 주로 glucose, arabinose, xylose, rhamnose 등당이 ether 결합을 하고 있고 당과 aglycone의 결합에는 glc(1-3)C, glc(1-6)C, glc(1-20)C 결합이 포함되고 당과 당사이의 결합에는 glc(2-1)glc, glc(6-1)glc, glc(6-1)ara (f), glc(6-1)ara (p), glc(6-1)rha 및 glc(6-1)xyl 등 결합이 포함되어 있으며 측쇄부분에는 이중 결합이 포함되어 있다. 인삼사포닌의 구조에 있어서 고리부분은 상대적으로 화학적 성질이 안정한데 비해, 당부분과 측쇄부분은 모두 화학반응이 잘 일어나는 부위로서 minor 인삼사포닌의 생산에서 특히 측쇄부분에 의한 부반응을 감소시켜 수율을 높이는 것이 중요하다.

가. 산에 의한 인삼사포닌의 전환

산에 의한 가수분해는 인삼사포닌의 전환에서 가장 많이 사용되는 방법 중의 하나로 인삼사포닌은 산의 촉매작용 하에서 쉽게 당 가수분해가 일어난다.

6종 major 인삼사포닌에는 ginsenoside R_{g1}을 제외하고 3개 혹은 3개 이상의 당이 결합되어 있으며, 당의 종류, 위치 및 당과 당사이의 결합방식이 서로 다를 뿐만 아니라 측쇄부분에는 반응성이 아주 높은 이중결합을 함유하고 있다. 화학촉매는 효소의 촉매작용과 달리 한 가지 촉매가 많은 유형의 반응을 촉매 할 수 있다. 따라서 major 인삼사포닌에 산을 처리하면 당의 가수분해반응에 의하여 다양한 인삼사포닌으로 전환될 뿐만 아니라 이중결합에 의해 쉽게 첨가반응, 산화반응, cyclization 등 부반응이 일어날 수 있고, C-20에 연결된 당이 전부 가수분해 되어 수산기로 치환이 될 경우 쉽게 epimerization 반응 및 탈수반응이 일어나 사포닌의 선택적 가수분해에 매우 큰 어려움을 준다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 최근에는 약산이나 저농도의 산에 의한 가수분해가 많이 연구되고 있다. Cai 등(2003), Han 등(1982)과 Pietta 등(1986)은 위산의 조건을 참조하여 인삼사포닌을 가수분해 하였고, Bae 등(2004)은 0.1% 또는 1%의 초산(acetic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid), 타르타르산(tartaric acid) 및 염산으로 가수분해를 수행하였으며, Miyamoto 등(1984)은 pH별로 ginsenoside R_{g1}을 가수분해하여 pH가 인삼사포닌의 가수분해에 미치는 영향을 조사하였다.

Ginsenoside R_{g3}를 0.1 N HCl(위액과 유사한 pH)로 37°C에서 16시간 가수분해 했을 때 주로 ginsenoside R_{h2}와 protopanaxadiol이 생성이 되었고(Cai et al., 2003), ginsenoside R_{g1}, Re를 0.1 N HCl로 37°C에서 120분 반응시켰을 때 ginsenoside R_{g1}에서는 20(R, S)-Rh₁

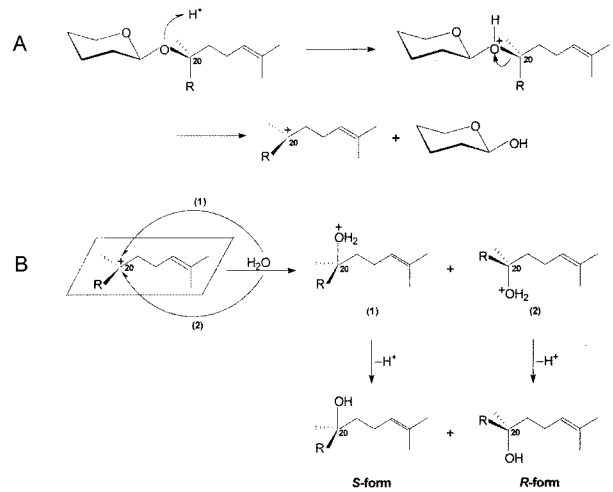


그림 5. Acid hydrolysis mechanism of ginsenoside. A: a process of producing carbonium ion; B: a process of nucleophilic attack of water; R: ring segment of ginsenosides.

및 20(R, S)-Rh₁의 C-25, 26위치에 수화된 유도체 물질이 생성되고, ginsenoside Re에서는 20(R, S)-R_{g2} 및 20(R, S)-R_{g2}의 C-25, 26위치에 수화된 유도체 물질이 생성이 되었으며(Han et al., 1982), pH 0.85부터 2.34범위 내에서 HCl에 의한 가수분해는 큰 차이가 없었지만 역시 많은 부산물이 생성되는 것으로 나타났다(Miyamoto et al., 1984).

인삼사포닌의 산에 의한 가수분해는 주로 친핵성 일분자반응 즉 S_N1반응(박, 1996)을 통하여 진행되므로 중간물질 카르보양이온을 형성하게 된다(그림 5).

S_N1반응에서 카르보 양이온의 생성은 반응속도 제한단계(rate-limiting step)로 카르보 양이온 중간체가 안정할수록 반응이 빨라진다. Dammarane type의 인삼사포닌은 구조상으로 볼 때 C-3이나 C-6은 secondary carbon이고 C-20은 tertiary carbon으로 C-20이 C-3이나 C-6에 비해 더욱 안정화된 카르보 양이온을 형성할 수 있어 C-20의 당 가수분해가 다른 위치보다 더욱 쉽게 일어난다. 또한 중간물질인 카르보 양이온은 입체구조상 평면구조를 가지기 때문에 평면의 양쪽 방향으로부터 동시에 친핵체인 물의 공격을 받아 R-form과 S-form의 이성질체 혼합물을 생성하게 된다. 따라서 20(R, S)-ginsenoside R_{g3}, 20(R, S)-Rh₂, 20(R, S)-protopanaxadiol, 20(R, S)-R_{g2}, 20(R, S)-Rh₁, 20(R, S)-protopanaxatriol과 같이 C-20 위치의 당이 전부 가수분해된 인삼사포닌의 합성에는 산에 의한 가수분해가 보편적으로 사용된다.

나. 염기에 의한 인삼사포닌의 전환

산에 의한 인삼사포닌의 전환은 쉽게 진행되지만 측쇄에 의한 2차적인 반응으로 인하여 부산물이 많이 생성된다. 이러한 부반응을 피하기 위하여 Ogihara 등(1986)은 염기에 의한 가수분해 방법을 개발하였다. 임 등(1995)은 인삼잎으로부터 분리한 총 사포닌을 무수 피리딘으로 용해 후 나트륨메톡사이드(sodium methoxide)로 수용조에서 가열환류하여 주로 monogluco-ginsenoside Rh₂, Rh₁, compound K의 혼합물 및 소량의 비당부(aglycone)와 digluco-ginsenoside를 얻었고, Jiang 등(2006)은 화기삼 총사포닌에 글리세롤(glycerol)과 수산화나트륨을 첨가하여 가열하는 방법으로 ginsenoside Rg₃, Rh₂, Rh₁, Rk₂, dammar-20(21), 24-diene-3β,12β-diol 등 사포닌을 얻었으며, Zhao 등(2004)은 전칠삼 총사포닌 15.0g을 증류수에 용해한 후 포화나트륨 에톡사이드(saturated sodium ethoxide)로 수용조에서 가열 환류하여 ginsenoside Rh₁을 79.5 mg을 얻었다. 이 외에 Ma 등(2005)은 화기삼으로부터 분리한 총인삼사포닌을 10% 수산화나트륨의 글리세롤 용액으로 가수분해하여 20(S)-protopanaxadiol, 20(S)-protopanaxatriol, 측쇄부분에서 이중결합의 위치가 이동된 20(S)-dammar-25(26)-ene-3β, 6α, 12β, 20-tetrol 및 탈수반응에 의해 생성된 dammar-20(21),24-diene-3β, 12β-diol 등 9종의 물질을 얻었다.

염기에 의한 인삼사포닌의 가수분해는 전형적인 친핵성 2분자반응 즉 S_N2 반응으로서(임 등, 1995) Walden 반전이 특징적이지만 당 부분에서 입체구조의 반전이 생기고 인삼 사포닌은 입체구조를 그대로 유지시켜 S-form만 생성이 된다(그림 6). 따라서 가수분해에 사용하는 염기의 종류, 농도, 용매조건, 온도조건 등을 적당히 조절하여 부분적 가수분해를 시도할 수 있다. 염기 가수분해는 산 가수분해에 비하여 측쇄에 의한 cyclization, epimerization 등 부반응을 많이 감소시킬 수 있었지만 높은 반응온도, 고농도의 강염기를 필요로 하기 때문에 다양한 가수분해산물 뿐만 아니라 측쇄에 의한 기타 부반응(탈수반응, 산화반응 등)이 많이 진행되어 가수분해의 선택

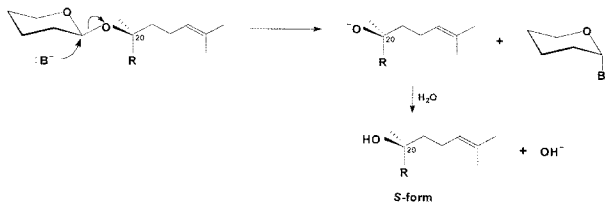


그림 6. Basic hydrolysis mechanism of ginsenoside. R: ring segment of ginseno- side.

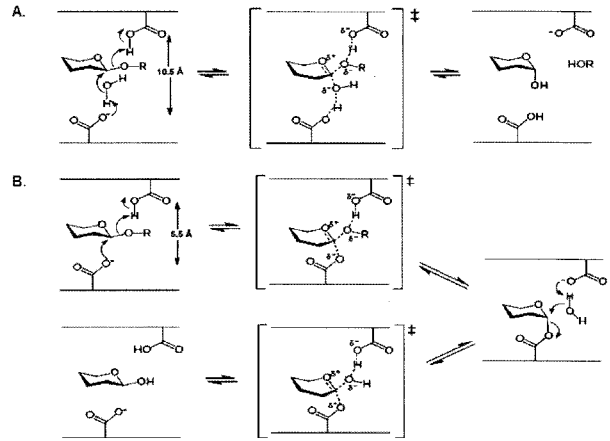


그림 7. Enzymatic hydrolysis mechanism of ginsenoside. A: an inverting β-glycosidase proceeding; B: a retaining β-glycosidase proceeding R: ring segment of ginsenoside.(Rye and Withers, 2000).

성이 떨어지는 동시에 반응 후 환경오염을 야기시키는 등 문제점이 있다.

다. 효소에 의한 인삼사포닌의 전환

효소는 단백질의 일종으로서 생체 내에서 일어나는 각종 화학반응을 촉매하는 역할을 한다. 효소는 화학적 촉매의 비 특이적 특성, 즉 한 분자 내에서 많은 반응을 동시에 촉매하여 부산물을 많이 형성하는 성질과는 달리 정해진 물질 혹은 그것과 유사한 구조를 가진 물질에만 특이적으로 작용(기질 특이성)하여 높은 반응 선택성을 나타내는 동시에 상온과 상압 및 중성에 가까운 pH에서 반응을 진행할 수 있어 높은 효율성을 나타낸다.

β-Glycosidase는 당을 가수분해하는 효소로 주로 아래와 같은 두 가지 가수분해 기작, 즉 구조반전(inversion, 그림 7A)과 구조유지(retention, 그림 7B)의 방식에 따라 반응을 촉매한다(Rye and Withers, 2000).

β-Glycosidase의 촉매활성부위는 두 개의 카르복실기(carboxyl)로서 두 작용기 사이의 거리가 약 10 Å (+/- 2 Å)일 때에는 inversion 기작의 형식으로 가수분해가 일어나고 거리가 약 5.5 Å 일 때에는 retention 기작의 형식으로 가수분해를 진행한다(McCarter and Withers, 1994; Wang et al., 1994). 효소에 의한 당의 가수분해에서 구조유지와 구조반전은 염기 가수분해와 마찬가지로 모두 당 부분에서 일어나고 비당체 부분은 원래의 구조를 유지한다.

효소에 의한 인삼사포닌의 전환은 직접 미생물을 사용하거나 또

는 미생물로부터 분리한 효소를 이용하여 미생물은 주로 곰팡이나 세균, 그 중에서도 장내세균에 의한 전환이 많이 연구되었다. 세균에 의한 인삼사포닌의 전환 Cheng 등(2006)은 인삼발 토양으로부터 분리한 균주 *Caulobacter leidyia* GP45로 ginsenoside Rb₁을 Rd, F₂, compound K로 전환시켰고, Son 등 (2007)은 *Thermus caldophilus*로 ginsenoside Rb₁을 ginsenoside Rd로 전환시켰다. Hasegawa 등(1997)은 ginsenoside Rb₁은 사람의 장내세균 *Prevotella oris*에 의하여 compound K로 전환되는 것을 발견하였고, 성등(1995)은 ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc, Re 및 Rg₁이 장내세균에 의하여 각각 Rb₁→Rd→F₂→compound K, Rb₂→compound O→compound Y→compound K, Rc→Mc₁→Mc→compound K, Re→Rg₁→F₁→PPT, Rg₁→F₁→PPT의 순으로 분해된다고 보고하였으며, Shin 등 (2006)은 장내미생물을 이용하여 ginsenoside Rg₃를 Rh₃으로 전환시켰다. 또한 Bae 등(2002)은 20(S)- 및 20(R)-Rg₃는 장내세균 *Fusobacterium* sp.에 의하여 각각 20(S)- 및 20(R)-Rh₂로 전환되고, Bae 등(2003)과 Chi 등(2005a, 2005b)은 ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc는 각각 장내유산균 *Bifidobacterium* KK₁, B. KK₂, B. sp. Int57, B. sp. SJ3₂에 의하여 Rd, F₂를 거쳐 compound K로, ginsenoside Re는 Rg₂를 거쳐 Rh₁으로 전환된다고 보고하였다. 곰팡이에 의한 인삼사포닌의 전환 김 등(1982)은 부패인삼으로부터 분리한 *Rhizopus* sp.의 효소를 이용하여 ginsenoside Rb₁으로부터 ginsenoside Rd를 생산하였고, Yu 등(2007)은 Koji에서 분리한 *Aspergillus* sp. g48p의 multi-glycosides를 이용하여 ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rb₃, Rc, Rd를 모두 ginsenoside F₂를 거쳐 compound K와 소량의 Rh₂로 전환시킨 동시에 ginsenoside Rg₃를 ginsenoside Rh₂로 전환하였으며, Yousef와 Bernards (2006)는 *Pythium irregulare*를 이용하여 ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, gypenoside XVII을 ginsenoside F₂로 전환시켰다. 또한 Chen 등(2007)은 *Absidia coerulea*를 이용하여 ginsenoside Rg₁, notoginsenoside R₁, ginsenoside Re를 ginsenoside Rh₁, Rh₄, notoginsenoside R₂, ginsenoside Rg₂ 등으로 전환시켰고, Ko 등 (2003b)은 *Aspergillus oryzae*, *Penicillium* sp.로부터 분리한 효소를 이용하여 PPT type 사포닌을 ginsenoside Rg₂, Rh₁ 및 소량의 F₁으로 전환시켰으며, *P. decumbens* 로부터 분리한 효소를 이용하여 ginsenoside Re를 Rg₁, Rg₂, Rh₁, F₁으로, Rf, Rg₁ 및 Rg₂를 Rh₁으로 전환시켰다.

라. Smith 반응에 의한 인삼사포닌의 전환

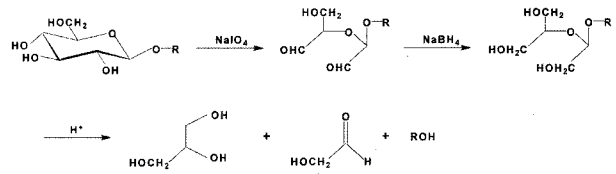


그림 8. Smith degradation of ginsenosides. R, ring segment of ginsenosides.

Smith 등(1965)의 Smith분해에 의한 인삼사포닌의 전환은 산과 염기에 의한 가수분해와 다른 성질을 나타낸다. 산이나 염기에 의한 가수분해에서는 당이 수산기에 의해 치환되지만 Smith반응에서는 당이 분해되어 decyclization이 일어난다(그림 8).

반응은 당 부분(인접 vicinal diol 구조를 함유)에서 먼저 NaIO₄에 의한 산화 반응으로 dialdehyde 화합물을 생성하고 다시 NaBH₄에 의한 환원반응을 거쳐 케탈(ketal)을 형성한다. 케탈은 매우 불안정한 화합물로 상온에서 저 농도의 산에 의해 쉽게 가수분해가 되어 측쇄에서의 부반응을 피할 수 있으며 주로 aglycone을 생성하는데 사용된다.

마. 인삼사포닌의 반합성 방법

Minor 인삼사포닌은 기존에 다량 존재하는 major 인삼사포닌의 변형을 통하여 생산할 수 있을 뿐만 아니라 구조가 유사한 기타 천연물로부터도 합성할 수 있다. 인삼사포닌의 반합성 방법은 주로 aglycone의 수산기에 당을 붙이는 방법을 사용하고 있는데, protopanaxadiol에는 C-3, C-12 및 C-20에 수산기가 연결되어 있고,

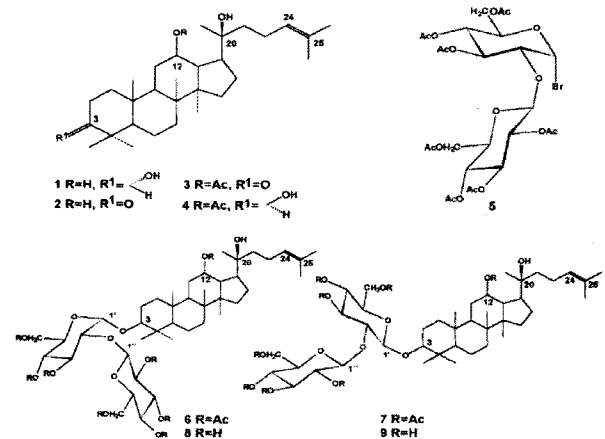


그림 9. Preparation of ginsenoside Rg₃ using semi-synthesis from betulafo-lienetriol (Anufriev et al., 1997).

protopanaxatriol에는 C-3, C-6, C-12 및 C-20에 수산기가 연결되어 있어 방향선택성 glycosylation에 어려움이 있다. 따라서 가장 많이 쓰는 방법은 먼저 C-12에 연결된 수산기를 acetylation을 통하여 보호한 후 glycosylation을 수행한다. Anufriev 등(1997)은 박달나무에서 분리한 betulafolienetriol을 원료로 먼저 당 수용체(glycosyl acceptor, 4)를 만들고 다시 당 공여체인 hepta-O-acetyl- α -sophorosylbromide (α -acetobromo-sophorose, 5)와 반응시켜 ginsenoside R_{g3}를 합성하였으며(그림 9), 그 수율은 12-acetoxy-protopanaxadiol (4)를 기준으로 할 때 12.8%밖에 되지 않았다.

신 등(2001)은 총 인삼사포닌을 원료로 염기 가수분해를 통하여 당 수용체인 aglycone을 합성하고, 12-OH기의 acetylation 반응을 통하여 C-12에 연결된 수산기를 선택적으로 보호한 다음 α -acetobromoglucose와의 축합반응을 통하여 방향선택적으로 ginsenoside R_{h2}를 23.4%의 수율로 합성하였다.

이전까지 minor 인삼사포닌은 주로 major 인삼사포닌의 변형방법을 이용하여 생산한 것과 달리, 반합성방법은 인삼사포닌의 생산에 있어서 새로운 방법으로 아직 다른 방법에 비하여 반응절차가 길고 전체적인 수율이 낮아 문제점이 있지만 방향선택성 및 수율을 더 높일 수 있다면 좋은 합성방법이 될 것으로 사료된다.

참고문헌

- Anufriev, V. P., G. V. Malinovskaya, V. A. Denisenko, N. I. Uvarova, G. B. Elyakov, S. I. Kim, and N. I. Baek. 1997. Synthesis of ginsenoside R_{g3}, a minor constituent of *Ginseng radix*. Carbohydr. Res. 304: 179-182.
- Atopkina, L. N., N. I. Uvarova, and G. B. Elyakov. 1997. Simplified preparation of the ginsenoside-R_{h2} minor saponins from ginseng. Carbohydr. Res. 303:449-451.
- Bae, E. A., M. J. Han, E. J. Kim, and D. H. Kim. 2004. Transformation of ginseng saponins to ginsenoside R_{h2} by acids and human intestinal bacteria and biological activities of their transformants. Arch. Pharm. Res. 27(1): 61-67.
- Bae, E. A., M. J. Han, M. K. Choo, S. Y. Park, and D. H. Kim. 2002. Metabolism of 20(S)- and 20(R)-ginsenoside R_{g3} by human intestinal bacteria and its relation to in vitro biological activities. Biol. Pharm. Bull. 25(1): 58-63.
- Bae, E. A., N. Y. Kim, M. J. Han, M. K. Choo, and D. H. Kim. 2003. Transformation of ginsenosides to compound K (IH-901) by lactic acid bacteria of human intestine. J. Microbiol. Biotechnol. 13: 9-14.
- Bae, E. A., S. Y. Park, and D. H. Kim. 2000. Constitutive beta-glucosidases hydrolyzing ginsenoside R_{b1} and R_{b2} from human intestinal bacteria. Biol. Pharm. Bull. 23(12):1481-1485.
- Basarkar, P. W., and N. Nath. 1983. Hypocholesterolemic and hypolipidemic activity of quercetin-a vitamin P-like compound in rats. Indian J. Med. Res. 77:122-126.
- Cai, Z. W., T. X. Qian, N. S. R. Wong, and Z. H. Jiang. 2003. Liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry for metabolism and pharmacokinetic studies of ginsenoside R_{g3}. Analytica Chimica Acta. 492: 283-293.
- Chen, G., M. Yang, Z. Lu, J. Zhang, H. Huang, Y. Liang, S. Guan, Y. Song, L. Wu, D. A. Guo. 2007. Microbial transformation of 20(S)-protopanaxatriol-type saponins by *Absidia coerulea*. J. Nat. Prod. 70(7):1203-1206.
- Cheng, L. Q., M. K. Kim, J. W. Lee, Y. J. Lee, and D. C. Yang. 2006. Conversion of major ginsenoside R_{b1} to ginsenoside F₂ by *Caulobacter leidyia*. Biotechnol. Lett. 28: 1121-1127.
- Chi, H., B. H. Lee, H. J. You, M. S. Park, and G. E. Ji. 2006. Differential transformation of ginsenosides from *Panax ginseng* by lactic acid bacteria. J. Microbiol. Biotechnol. 16: 1629-1633.
- Chi, H., D. H. Kim, and G. E. Ji. 2005a. Transformation of ginsenosides R_{b2} and R_c from *Panax ginseng* by food microorganisms. Biol. Pharm. Bull. 28(11):2102-2105.
- Chi, H., and G. E. Ji. 2005b. Transformation of ginsenosides R_{b1} and R_e from *Panax ginseng* by food microorganisms. Biotechnol. Lett. 27(11):765-771.
- Choo, M. K., E. K. Park, M. J. Han, and D. H. Kim. 2003. Antiallergic activity of ginseng and its ginsenosides. Planta Med. 69: 679-681.
- Dressen, M., H. Eyssen, and J. Lemli. 1981. The metabolism of sennosides A and B by the intestinal microflora: in vitro and in vivo studies on the rat and the mouse. J. Pharm. Pharmacol. 33(10):679-681.
- Gao, C. Z., P. M. Ynag, G. Y. Lu, and S. X. Qu. 2002. Studies of 20(R)-ginsenoside R_{g3} on reversal multidrug resistance (MDR) and induction of apoptosis in K562/ADM cell line. Jie Pou Ke Xue Jin Zhan. 8(1):31-35.
- Guo, Z. Y., P. F. Yi, L. Wang, S. H. Qing, and X. B. Wei. 2007. Effect of ginsenoside R_{h2} with molecular modification on immune function in mice. Zhong Shou Yi Yi Yao Za Zhi. 1: 13-16.
- Ha, Y. W., S. S. Lim, I. J. Ha, Y. C. Na, J. J. Seo, H. Shin, S. H. Son, and Y. S. Kim. 2007. Preparative isolation of four ginsenosides from Korean red ginseng (steam-treated *Panax ginseng* C. A. Meyer), by high-speed counter-current chromatography coupled with evaporative light scattering detection. J. Chromatogr. A. 1151(1-2):37-44.
- Han, B. H., M. H. Park, and Y. N. Han. 1982. Degradation of ginseng under mild acidic condition. Planta Med. 44: 146-149.
- Hasegawa, H., J. H. Song, and Y. Benno. 1997. Role of human intestinal *Prevotella oris* in hydrolyzing ginseng saponins. Planta Med. 63(5):436-440.
- Im, K. S., H. Y. Chung, S. H. Park, and N. K. Je. 1995. Anticancer effect of the hydrolyzed monoglucoside of total saponin from ginseng leaf. Korean J. Ginseng Sci. 19: 291-294.
- Jiang, Y. T., J. Y. Chen, S. G. Ma, and K. Liu. 2006. Isolation and elucidation of alkaline degradation product from total saponins in leaves and stems of *Panax*

- quinquefolium* L. Yantai Da Xue Xue Bao. 19(2): 142-147.
- 23) Jin, Y. H., J. Choi, S. Shin, K. Y. Lee, J. H. Park, and S. K. Lee. 2003. Panaxadiol selectively inhibits cyclin A-associated Cdk2 activity by elevating p21WAF1/CIP1 protein levels in mammalian cells. *Carcinogenesis*. 24(11):1767-1772.
- 24) Kim, D. J., G. S. Seong, D. W. Kim, S. L. Go, and J. C. Jang. 2004. Antioxidative effects of red ginseng saponins on paraquat-induced oxidative stress. *Korean J. Ginseng Res.* 28(1): 5-10.
- 25) Kim, J. H., S. Y. Cho, J. H. Lee, S. M. Jeong, I. S. Yoon, B. H. Lee, J. H. Lee, M. K. Pyo, S. M. Lee, J. M. Chung, S. Kim, H. Rhim, J. W. Oh, and S. Y. Nah. 2007. Neuroprotective effects of ginsenoside Rg₃ against homocysteine-induced excitotoxicity in rat hippocampus. *Brain Res.* 1136(1):190-199.
- 26) Kim, Y. S., D. S. Kim, and S. I. Kim. 1998. Ginsenoside Rh₂ and Rh₃ induce differentiation of HL-60 cells into granulocytes: modulation of protein kinase C isoforms during differentiation by ginsenoside Rh₂. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 30(3):327-338.
- 27) Ko, S. R., K. J. Choi, K. Uchida, and Y. Suzuki. 2003. Enzymatic preparation of ginsenosides Rg₂, Rh₁, and F1 from protopanaxatriol-type ginseng saponin mixture. *Planta Med.* 69(3):285-286.
- 28) Ko, S. R., Y. Suzuki, K. J. Choi, and Y. H. Kim. 2000. Enzymatic preparation of genuine prosapogenin, 20(S)-ginsenoside Rh₁, from ginsenosides Re and Rg₁. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 64(12):2739-2743.
- 29) Lee, H. U., E. A. Bae, M. J. Han, and D. H. Kim. 2005. Hepatoprotective effect of 20(S)-ginsenosides Rg₃ and its metabolite 20(S)-ginsenoside Rh₂ on tert-butyl hydroperoxide-induced liver injury. *Biol. Pharm. Bull.* 28(10): 1992-1994.
- 30) Lee, S. J., J. H. Sung, S. J. Lee, C. K. Moon, and B. H. Lee. 1999. Antitumor activity of a novel ginseng saponin metabolite in human pulmonary adenocarcinoma cells resistant to cisplatin. *Cancer Lett.* 144(1):39-43.
- 31) Lee, S. J., W. G. Ko, J. H. Kim, J. H. Sung, C. K. Moon, and B. H. Lee. 2000. Induction of apoptosis by a novel intestinal metabolite of ginseng saponin via cytochrome c-mediated activation of caspase-3 protease. *Biochem. Pharmacol.* 60(5):677-685.
- 32) Li, N., B. Liu, D. E. Dluzen, and Y. Jin. 2007. Protective effects of ginsenoside Rg₂ against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cells. *J. Ethnopharmacol.* 111(3):458-463.
- 33) Li, X., H. G. Wan, D. Q. Lu, and P. Wei. 2003. Advance of research on antitumor activity of ginsenosides. *Chinese J. Bioproc Eng.* 1(2):13-17.
- 34) Liu, X., Y. Cui, and L. Yang. 2005. Roles of glycosidase in drug discovery and development. *Tian Ran Chan Wu Yan Jiu Yu Kai Fa.* 17(2):223-228.
- 35) Ma, S. G., Y. T. Jiang, S. J. Song, Z. H. Wang, J. Bai, S. X. Xu, and K. Liu. 2005. Alkaline-degradation products of ginsenosides from leaves and stems of *Panax quinquefolium*. *Yao Xue Xue Bao.* 40(10):924-930.
- 36) McCarter, J., and S. G. Withers. 1994. Mechanisms of enzymatic glycoside hydrolysis. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 4(6): 885-892.
- 37) Miyamoto, E., S. Odashima, I. Kitagawa, and A. Tsuji. 1984. Stability kinetics of ginsenosides in aqueous solution. *J. Pharmaceutical Sciences.* 73(3):409-410.
- 38) Nah, S. Y. 1997. Ginseng: recent advances and trends. *Korean J. Ginseng Sci.* 21(1):1-12.
- 39) Odashima, S., Y. Nakayabu, N. Honjo, H. Abe, and S. Arichi. 1979. Induction of phenotypic reverse transformation by ginsenosides in cultured Morris hepatoma cells. *Eur. J. Cancer.* 15(6):885-892.
- 40) Ogihara, Y., and M. Nose. 1986. Novel cleavage of the glycosidic bond of saponins in alcoholic alkali metal solution containing a trace of water. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1417.
- 41) Park, E. K., M. K. Choo, E. J. Kim, M. J. Han, and D. H. Kim. 2003. Antiallergic activity of ginsenoside Rh₂. *Biol. Pharm. Bull.* 26(11):1581-1584.
- 42) Park, E. K., M. K. Choo, J. K. Oh, J. H. Ryu, and D. H. Kim. 2004a. Ginsenoside Rh₂ reduces ischemic brain injury in rats. *Biol. Pharm. Bull.* 27(3):433-436.
- 43) Park, E. K., M. K. Choo, M. J. Han, and D. H. Kim. 2004b. Ginsenoside Rh₁ possesses antiallergic and anti-inflammatory activities. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 133(2):113-120.
- 44) Park, J. A., K. Y. Lee, Y. J. Oh, K. W. Kim, and S. K. Lee. 1997. Activation of caspase-3 protease via a Bcl-2-insensitive pathway during the process of ginsenoside Rh₂-induced apoptosis. *Cancer Lett.* 121(1):73-81.
- 45) Pietta, P., P. Mauri, and A. Rava. 1986. Hydrolysis of ginsenosides in artificial gastric fluid monitored by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* 362(2):291-297.
- 46) Saito, H., Y. Yoshida, and K. Takagi. 1974. Effect of *Panax Ginseng* root on exhaustive exercise in mice. *Jpn. J. Pharmacol.* 24(1):119-127.
- 47) Shin, Y. W., E. A. Bae, M. J. Han, and D. H. Kim. 2006. Metabolism of ginsenoside Rg₅, a main constituent isolated from red ginseng, by human intestinal microflora and their antiallergic effect. *J. Microbiol. Biotechnol.* 16(11):1791-1798.
- 48) Smith, F. G. W. Hay, and B. A. Lewis. 1965. *Method in Carbohydrate chemistry.* Vol. 5. Academic Press. New York and London. p. 361.
- 49) Son, J. W., H. J. Kim, and D. K. Oh. 2007. Ginsenoside Rd production from the major ginsenoside Rb(1) by beta-glucosidase from *Thermus caldophilus*. *Biotechnol. Lett.* DOI 10.1007/s 10529-007-9590-4.
- 50) Sui, D. Y., X. F. Yu, S. C. Qu, and h. I. Xu. 2004. Effect of 20(S)-protopanaxadiol saponin blood lipid metabolism and antioxidative activity in hyperlipidemic in rats. *Zhong Cao Yao.* 35(4):416-418.
- 51) Tao, H. M., M. Yao, S. C. Zou, D. J. Zhao, and H. S. Qiu. 2002. Effect of angiogenesis inhibitor Rg₃ on the growth and metastasis of gastric cancer in SCID mice. *Zhong Hua Wai Ke Za Zhi.* 40(8):606-608.
- 52) Tatsuka, M., M. Maeda, and T. Ota. 2001. Anticarcinogenic effect and enhancement of metastatic potential of BALB/c 3T3 cells by ginsenoside Rh(2). *Jpn. J. Cancer Res.* 92(11):1184-1189.
- 53) Tian, J. M., H. Li, J. M. Ye, W. F. Guo, L. Y. Li, and L. P. Wang. 2003. Effect of ginsenoside Rg₂ on chemical myocardial ischemia in rats. *Zhong Guo Zhong Yao Za Zhi.* 28(12):119101192.
- 54) Tian, J. W., F. H. Fu, M. Y. Geng, Y. T. Jiang, J. X. Yang, W. L. Jiang, C. Y. Wang, and K. Liu. 2005. Neuroprotective effect of 20(S)-ginsenoside Rg₃ on cerebral ischemia in rats. *Neurosci. Lett.* 374(2):92-97.

- 55) Wang, B. X., J. C. Cui, A. J. Liu, and S. K. Wu. 1983. Studies on the anti-fatigue effect of the saponins of stems and leaves of *panax ginseng* (SSLG). *J. Tradit. Chin. Med.* 3(2):89-94.
- 56) Wang, C. Z., B. Zhang, W. X. Song, A. Wang, M. Ni, X. Luo, H. H. Aung, J. T. Xie, R. Tong, T. C. He, and C. S. Yuan. 2006. Steamed American ginseng berry: ginsenoside analyses and anticancer activities. *J. Agric. Food Chem.* 54(26):9936-9942.
- 57) Wang, C. Z., H. H. Aung, M. Ni, J. A. Wu, R. Tong, S. Wicks, T. C. He, and C. S. Yuan. 2007. Red American ginseng: ginsenoside constituents and antiproliferative activities of heat-processed *Panax quinquefolius* roots. *Planta Med.* 73(7):669-674.
- 58) Wang, Q., R. W. Graham, D. Trimbur, R. A. J. Warren, and S. G. Withers. 1994. Changing enzymatic reaction mechanisms by mutagenesis: conversion of a retaining glucosidase to an inverting enzyme. *J. Am. Chem. Soc.* 116(25):11594-11595.
- 59) Wang, T. F., and Z. M. Meng. 1999. Experiment for immunity effects of ginsenoside Rg₃. *Zhong Guo Yao Ke Da Xue Xue Bao* 30(2):55-57.
- 60) Xie, J. T., S. R. Mehendale, X. Li, R. Quiqq, X. Wang, C. Z. Wang, J. A. Wu, H. H. Aung, P. Rue A, G. I. Bell, and C. S. Yuan. 2005. Anti-diabetic effect of ginsenoside Re in ob/ob mice. *Biochim. Biophys. Acta.* 1740(3):319-325.
- 61) Xu, T. M., X. Ying, M. H. Cui, X. Jiang, and L. P. Gu. 2007. Inhibitory effect of ginsenoside Rg₃ combined with cyclophosphamide on growth and angiogenesis of ovarian cancer. *Chin. Med. J. (Engl.)* 120(7):584-588.
- 62) Yoshioka, H., and S. Hayashida. 1980. Purification and properties of β -glucosidase from *Humicola insolens* YH-8. *Agr. Biol. Chem.* 44:1729-1735.
- 63) Yousef L. F., and M. A. Bernards. 2006. In vitro metabolism of ginsenosides by the ginseng root pathogen *Pythium irregulare*. *Phytochemistry.* 67(16): 1740-1749.
- 64) Yu, H. S., C. Z. Zhang, M. C. Lu, S. Fang, Y. Y. Fu, and F. X. Jin. 2007. Purification and characterization of new special ginsenosidase hydrolyzing multi-glycosides of protopanaxadiol ginsenosides, ginsenosidase type I. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 55(2):231-235.
- 65) Zhang, C. Z., H. S. Yu, Y. M. Bao, L. J. An, and F. X. Jin. 2001. Purification and characterization of ginsenoside-beta-glucosidase from ginseng. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* 49(7):795-798.
- 66) Zhang, J., S. R. Wang, C. J. Cheng, P. H. Long, and J. S. Kang. 2006a. Effect of ginsenosides Rg₃(R), Rg₃(S) and Rg₃/Rk1 on memory improvement of ethanol treated mice. *Ji Lin Nong Ye Da Xue Xue Bao.* 28(3):283-284, 295.
- 67) Zhang, Q. Y., X. M. Kang, and W. H. Zhao. 2006b. Antiangiogenic effect of low-dose cyclophosphamide combined with ginsenoside Rg₃ on Lewis lung carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 342(3):824-828.
- 68) Zhao, Y., Y. G. Chen, and Y. Zhao. 2004. Preparation of ginsenoside-Rh1 from the crude saponins of *Panax notoginseng*. *Yunnan Shi Fan Da Xue Xue Bao.* 24(3): 71-72.
- 69) 김상달, 서정훈. 1982. *Rhizopus* sp.가 생산하는 효소에 의한 인삼사포닌의 전환(제1보) Ginsenoside Rb₁에서 ginsenoside Rd로의 전환확인. *Kor. J. Appl. Microbiol Bioeng.* 10(2):267-273.
- 70) 김석창, 최강주, 고성용, 주현규. 1987. 인삼의 근, 엽 및 경의 일반성분, 용매별 엑기스 및 사포닌함량 비교 고려인삼학회, 11(2):118-122.
- 71) 김성우, 정지현, 조병기. 2004. 인삼유래 Ginsenoside Rg₃에 의한 항주름 효과. *J. Soc. Cosmet. Scientists Korea.* 30(2): 221-225.
- 72) 박문택, 차희재, 정주원, 이호영, 김신일, 백남인, 김옥희, 김규원. 1998. Ginsenoside Rb₁ 및 Rh₂의 HT1080 세포침윤억제 작용에 관한 연구. *J. Ginseng Res.* 22(3):216-221.
- 73) 박정일. 2004. 약효가 강화된 새로운 가공인삼-선삼. *식품산업과 영양.* 9(1):23-27.
- 74) 박종대. 1996. 고려인삼의 화학성분에 관한 고찰. *고려인삼학회지.* 20(4): 389-415.
- 75) 성종환, H. Hasegawa, S. Matsuimiya, M. Uchiyama, 하주영, 이문순, 허재두. 1995. 사람의 장내세균에 의한 인삼사포닌의 대사. *생약학회지.* 26(4):360-367.
- 76) 신명희, 정지형, 장은하, 임광식. 2001. 진세노사이드 Rh₂의 방향선택성 합성. *약학회지.* 45(4): 328-333.
- 77) 이소라, 박정일, 최강주, 김낙두. 1997. Ginsenoside Rg₃의 혈소판 응집 억제 효과 및 그 작용기전에 관한 연구. *Korean J. Ginseng Sci.* 21(2):132-140.
- 78) 임광식, 정해영, 박설희, 제남경. 1995. 인삼잎으로부터 분리된 총사포닌의 분해산물 Monogluco-Ginsenoside의 항암작용. *Korean J. Ginseng Sci.* 19(3): 291-294.