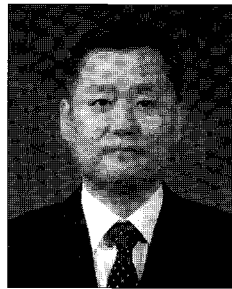
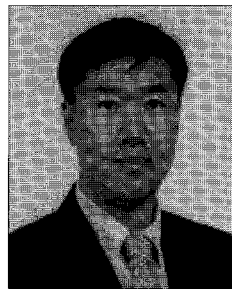


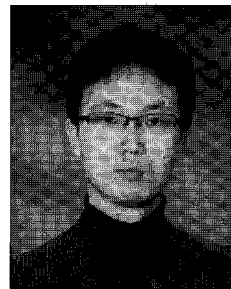
Systems Biotechnology 전망



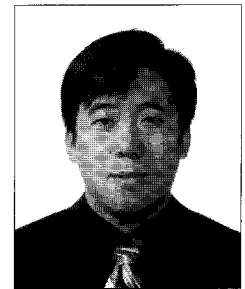
아주대학교 응용화학생명공학부
이평천



홍익대학교 화학공학과
원종인



한국화학연구원 산업바이오화학연구센터
박시재



KAIST 생명화학공학과
정기준

핵심기술군 및 제품군

1. 바이오케미칼

(1) C3 케미칼

미생물의 대사회로를 조작하여 다양한 C3 케미칼을 생산하는 것이 가능하기는 하나 아직까지 상업적으로 유용한 정도로 생산되는 케미칼은 lactic acid, 1,3-propanediol 정도에 불과하며 다른 케미칼의 생산을 위해서는 다양한 대사공학적인 연구가 필요한 실정이다.

(가) 1,3-propanediol

1,3-propanediol (1,3-PDO)는 방향성 폴리에스터 PTT(Polytrimethylene terephthalate) 생산에 사용되는 대량 화학물질이다. PTT의 수요는 2010년 까지 연간 1백만톤이 초과될 것으로 예측된다. 현재 1,3-PDO는 두 가지 석유에 기초한 화학합성공정으로 생산되고 있으며 모두 중간체로서 3-HPA를 사용한다. 한편, 1,3-PDO는 1881년 *Clostridium pasteurianum*의 글리세롤 발효액에서 처음 발견되었다. 지난 수년 동안 생물공학적인 1,3-PDO 생

산성과 수율을 증가시키려는 연구가 집중적으로 수행되어 왔으며, Dupont사와 Genencor사는 변형 대장균을 사용, 포도당으로부터 74시간 배양하여 129g/l의 1,3-PDO를 생산하는 방법을 개발하였으나 수율이 너무 낮게 나왔다. 하지만, 글리세롤을 원료로 쓸 경우 미생물 발효를 이용하여 포도당 보다 높은 이론 수율의 67%로까지 바이오 1,3-PDO를 얻을 수 있다. 다국적 기업인 듀폰(Dupont)은 Genencor사와 협력하여 생체 분자 합성기술과 대사공학 기법을 이용하여 소로나(Sorona) 등의 자체 브랜드 제품으로 바이오폴리머 시장을 공략하고 있다. 옥수수 전분을 이용하여 미생물 발효를 통하여 생산된 프로판디올(Bio-PDO, Propanediol)이 소로나의 주원료인데 기존에 사용되던 석유계 원료인 1,3-프로판디올(1,3-Propanediol)을 바이오매스 유래 대체재로 사용한다.

(나) 3-hydroxypropionic acid

3-hydroxypropionic acid (3HPA)는 환원하면 소로나 고분자의 모노머인 1,3-propanediol, 탈수소화작업을 통하면 기저귀, 콘택트렌즈 등에 쓰일 수 있는 아크릴레이트 족 물질로 전환 가능한 유용한 유도체이다. 3HPA의 상업성은 3HPA로부터 합성할 수 있는 아크릴아미

드가 연간 2억 6천만 파운드, 아크릴산 이 연간 20억 파운드, 아크릴로니트릴이 연간 31억 3천만 파운드에 달하는 것으로 예상할 수 있다. 현재 3HPA는 상업적으로 생산하는 것이 없으며 Cargill에서 미생물의 발효를 통해 생산하는 공정을 개발한 바 있으나 생산되는 3HPA의 농도가 낮은 편이다. 3HPA의 생산성을 향상시키기 위해서 Cargill은 효소개발기업 Codexis와 3-HPA 생물공정을 공동 개발하고 있으며, Codexis는 자연에 존재하지 않는 핵심 반응단계를 위한 효소를 발견하여 공정개발에 응용하고 있다. 3-HPA의 생물공학적 생산은 글리세롤 함유 수용액에서 정상 압력 하에 실온 또는 37°C에서 수행되기 때문에 화학적 공정보다 이점이 있다. 3-HPA는 글리세롤을 기질로 하여 Cobamide 의존성 Glycerol dehydrogenase의 1단계 효소 촉매로 생산되며 수율은 화학공정보다 높은 85-87%이다. 현재 글리세롤을 3-HPA로 발효할 수 있는 세균 중은 *Bacillus*, *Klebsiella*(*Aerobacter*), *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Clostridium*, *Lactobacillus*의 6속이다.

(다) Lactic acid

Lactic acid (2-hydroxypropionic acid)는 2005년 기준 14만 톤 규모의 세계 시장 규모를 가지고 있으며, 식품, 화장품 산업에서 전통적으로 많이 사용되어 왔다. Lactic acid는 두번째 탄소의 OH기의 위치에 따라 L형, D형 lactic acid의 광학이성질체로 나뉘어지며 기존에 상업적으로 개발된 것은 L형 lactic acid생산이다. Lactic acid는 salt형태로 쓰이는 것 이외에도 생분해성 고분자인 Poly Lactic Acid (PLA)의 모노머로 쓰인다. 현재 PLA 시장은 이산화탄소 감축등과 같은 환경문제가 대두되면서 바이오매스로부터 유래된 고분자 혹은 생분해성 고분자시장이 확대됨에 따라, 그 비중을 점차 늘리고 있는 추세에 있다. PLA 생산의 선두업체인 NatureWorks사의 경우, 2002년 14만 톤 규모로 사업화를 하였고, 2005년부터 시장이 급격히 팽창하여 추후 추가적인 증산이 예상되고 있다. 전체 생분해성 고분자시장의 연평균 성장률은 10% 이상으로 예상되며, 이에 따른 생분해성 고분자 원료로서의 lactic acid의 시장도 년 10% 이상 성장할 것으로 예상된다. PLA 시장까지 고려한 2015년 lactic acid 시장의 예상규모는 약 60만 톤으로 PLA의 원료시장이 약 30만톤이며 식품첨가

제, 화장품, 기타응용부분이 약 30만톤으로 예상된다. 현재 국내의 lactic acid시장은 약 1만톤 정도이지만 해외 시장의 급속한 성장과 PLA 원료 공급이 수요를 따라가지 못하는 점을 감안 할 때, 급속한 성장이 예상된다.

또한 기존의 L형 PLA의 물성을 개량하기 위한 방법으로 D형 PLA의 유용성이 알려진 후로 D형 lactic acid의 생산을 위한 미생물 개량에 관한 연구도 활발히 이루어지고 있다.

(2) C4 케미칼

1,4-diacids 인 succinic acid, fumaric acid, malic acid는 환원되어 THF, BDO, GBL 등의 용매로 사용될 수 있으며 환원아미노화하여 피롤리딘은 족으로 전환되어 청정 용매나 수용성 고분자의 모노머로 사용될 수 있다.

(가) Succinic acid

2004년 미국의 에너지부(DOE)가 발표한 바이오매스로부터 생산할 수 있는 대표적인 화학제품을 모식화한 예에 따르면 숙신산(succinic acid)을 이용하는 경우가 미생물을 이용한 생산 가능성이나 경제성·다양한 화학물질 생산의 전구체로서의 효용성이 매우 높은 것으로 파악되었다. 현재, succinic acid의 상업적 생산은 대부분 석유화학적 공법에 의해 생산되는데, MA(maleic anhydride)를 액상수소화 반응에 의해서 succinic anhydride로 전환시키고 이를 다시 수화반응을 통해 succinic acid를 생산하고 있으며, 또한 adipic acid 생산공정의 부산물로도 일부 생산되고 있다.

Succinic acid 자체만의 시장규모는 연간 약 2만톤 정도이며 대부분 계면활성제·이온 킬레이트·의약 및 식품첨가제 등으로 사용되지만, bio succinic acid 생산이 석유화학적 공법을 경제성 있게 대체하게 될 경우 현재 일부 specialty chemical 시장에 머물러 있던 수요가 bulk chemical 영역으로 확장되면서 약 30만톤 규모 이상으로 확대될 것으로 예측된다. 바이오기술에 의한 succinic acid 생산기술 고찰에 앞서 세계적으로 succinic acid 생산 미생물균주의 개발현황을 보면 *E. coli*, *Anaerobiospirillum succiniciproducens*, *Actinobacillus succinogenes*, *Corynebacterium glutamicum*,

Manheimia succiniciproducens 등 5종류의 미생물을 이용하고 있다.

재조합 대장균을 이용한 숙신산 생산을 위한 생체분자 합성기술 및 대사공학기술의 적용의 예들 외에도 생리적으로 숙신산을 과량 생산하는 미생물을 활용한 연구가 진행 중이다.

2. 바이오생리활성물질

(1) 아이소프레노이드계

(가) Artemisinin

UC 버클리 대학의 Keasling 교수는 말라리아 치료제인 artemisinin 생합성에 관련된 유전자들을 대장균 및 효모에 도입한 후에 생체 합성 기술을 이용하여 새로이 재조합 및 재구축된 대사경로를 최적화함으로써 합성이 어렵고 가격이 비싼 말라리아 치료제인 artemisinin 을 대량으로 생산하는 재조합 대장균을 만드는데 성공하였다. 생체 분자 합성기술로 재설계 및 재구축된 아이소프레노이드 합성 대사회로는 최적화된 대사회로로서 아이소프레노이드계의 기타 기능적 생체 분자를 생물학적방법으로 대량 생산할 수 있는 길을 열었다.

(나) 카로테노이드

아이소프레노이드계 (isoprenoid) 대표물질인 카로테노이드는 자연계에서 존재하는 대표적인 색소물질 중의 하나로서 다양한 미생물 및 식물에서 생성되어지며, 그 생합성 대사회로는 아이소프레노이드 전구체인 IPP로부터 시작되어 일련의 대사회로효소의 작용으로 다양한 구조의 카로테노이드를 생성한다. 현재까지 카로테노이드 관련 생합성대사회로 및 관련 대사공학 연구는 대부분이 자연계에 다량 존재하며, 쉽게 자연계에서 얻을 수 있는 단순구조의 카로테노이드인 β -carotene, lycopene, astaxanthin, lutein에 한정적으로 수행되어 왔다. 하지만 최근의 보고에 의하면, 보다 구조적으로 다양한 특히, hydroxyl 작용기를 함유하거나 다른 작용기를 갖고 있는 복잡구조의 카로테노이드가 기존의 단순한 구조의 카로틴노이드보다 상당히 높은 생리활성 및 구조적 안정성을 갖

는 것으로 알려졌다. 따라서 다양한 구조의 카로테노이드의 개발이 산업적으로 필요하며, 또한 미생물 숙주로부터 고효율의 생산을 위해서 카로테노이드관련 생합성대사회로와 숙주와의 시스템적인 조화, 구조다양화 기술, 저해기작 완화 등의 체계적 연구가 필요하다.

(2) 폴리키타이드계

폴리키타이드는 항암제, 항생제, 면역억제제 등의 생리적 기능을 갖는 생체 물질로서 폴리키타이드 계열 화합물은 PKS (polyketide synthase) 라는 다기능의 효소 복합체에 의해 생합성 된다. 이러한 PKS는 연속적인 축합 반응에 관여하는 여러 개의 모듈로 구성되어 있으며, 최근에 이러한 PKS의 각 모듈을 인위적으로 분리하여 맞춤형으로 새로이 조합하여 합성하고 이를 통하여 새로운 생리활성 물질을 만들어 내리는 기술을 개발하고 있다. PKS의 모듈은 여러개의 효소로 일반적으로 이루어져 있으며, 각각 효소활성에 따라서 폴리키타이드 생성물의 화학구조가 변형된 신규 물질이 생성된다. 이로 인해 PKS는 새로운 기술로 여겨지는 조합 생합성 공학의 중요한 연구 대상이 되고 있다. 이렇게 조합된 도메인이나 모듈을 새로운 개체 (예를 들면, 대장균) 또는 원숙주에 다시 재설계 및 재구축을 할 경우, 이론적으로는 천문학적 숫자의 소위 '하이브리드 폴리키타이드 (hybrid polyketide)' 라 불리는 신구조의 신물질의 생체내 주문 생산이 가능하다. 비록 활성도메인이나 모듈의 부분적 변화로 인하여 예상치 못한 생성물이 만들어 지거나 원하는 물질의 생산성이 줄어드는 결과가 초래될 수 있기 때문에 이에 대한 영향을 최소화하고 모듈간의 구조적 연계성 및 3차원적 인터액션, 반응 메커니즘 등에 대한 보다 깊이 있는 연구가 필요하다. 더불어 인위적이건 또는 조합 합성에 의해 새로 구성된 신규 PKS 모듈이 최대의 안정적인 활성을 갖도록 최적화된 시스템을 구축하여야 하며, 생성물이 최종적으로 원하는 생리활성을 갖기 위한 연구도 필요하다.

3. 바이오에너지

(1) 바이오부탄올 (Bio-Butanol)

부탄올은 바이오연료로 활발히 사용되고 있는 바이오

에탄올에 비해 energy density가 높고 가솔린을 완전히 대체할 수 있는 물성을 지니고 있어 차세대 바이오연료로서 주목을 받고 있다. 또한 휘발성과 물을 함유하는 성질이 에탄올에 비해 낮기 때문에 기존의 원유수송라인을 그대로 이용할 수 있다는 장점도 지니고 있다.

현재까지 부탄올 생산 균주로 이용되는 미생물로는 Clostridia 계열로 그 중에 Clostridium acetobutylicum과 Clostridium beijerinckii 등이 부탄올 생산 연구에 활발히 이용되고 있다. 특히 부탄올을 고농도와 고생산성으로 생산하기 위하여 미생물균주 개발 및 개량에 대한 다양한 연구가 수행되어 왔는데, 그 중 대표적인 예가 부탄올 생산에 비효율적인 spore 형성을 억제하면서 미생물 대사회로를 부탄올 생산을 위해 최적화시키는 것이다. 또한 부탄올의 저해기작 (독성) 때문에 높은 농도의 부탄올을 생산하는 것이 아직까지는 가능하지 않기 때문에 높은 농도의 부탄올에 내성을 갖는 미생물의 탐색도 활발히 진행되고 있다. 최근에는 Clostridia 외에 재조합 대장균에서 연료로서 가능한 아이소부탄올 등을 생산하는 연구에 대한 보고도 있다.

발전전망

Systems Biotechnology(시스템 바이오기술, 시스템 생물공학기술)는 생명체의 제한적 정보 및 부분적인 기능을 중심으로 생명현상을 규명하거나 이를 이용해 산업분야에 적용하는 전통적인 Biotechnology 분야의 한계를 극복하고, 분자적인 수준 또는 생명시스템 전반적 영역에서 체계적으로 해석하여 보다 효율적으로 바이오산업을 발

전시키는 기반기술이다. 또한, Systems Biotechnology는 DNA · RNA · 단백질 등의 수준에서 분자의 기능을 체계적으로 분석하는 기술, 각 생체분자의 상호작용을 부분적인 영역에서 분석하는 기술, 각 분자의 상호작용을 생체시스템 전체수준에서 분석하는 기술, 새로운 생체시스템을 설계하는 기술 등을 포함하고 있다.

현재 보다 다양하고 복잡한 생체시스템에 대한 생물학적 정보들을 활용하는 총체적인 접근방법으로 부상하고 있는 Systems Biotechnology(시스템 바이오기술, 시스템 생물공학)는 바이오산업의 발전을 위한 유망한 신규분야로 부상하고 있으므로 국내 바이오산업의 성공적인 돌파구 마련을 위하여 중점적인 기술개발 및 산업화 노력이 필요하다.

Systems Biotechnology는 친환경적인 생물공정 개발, 신규 의약품 표지물질 및 치료대상 발굴, 효과적인 품종 개량 및 진단 등 화학, 식품, 의약, 농업 등 산업 전반분야에 있어 미래지향적인 산업으로 각광 받고 있으므로 BT분야 전체적인 발전을 가속화시킬 수 있는 핵심분야이므로 Genomics, Proteomics, Metabolomics 등 다양하게 세분화된 영역에서 응용지향적인 통합적이고 체계적인 연구개발이 필요하다.

예로서 미국에서는 이미 여러 Systems Biotechnology 관련 연구기관들을 중심으로 한 통합적인 연구개발이 진행되고 있는데, 개별적인 Systems Biotechnology 개발이 생체시스템에 대한 전체적인 연구개발을 지향하고 있고, 국가적으로도 생체시스템 전체적인 분석을 위한 신기술 개발을 목표로 하여 새로운 과제 발굴과 연구개발에 노력하고 있다.