

# “설탕으로 값비싼 약물 만든다!”

## 고부가가치 친환경 촉매 개발

- 값비싼 보조인자 추가 소모 없이 오래 사용할 수 있는 '보조인자 단백질 스윙암' 개발
- 설탕을 공급해 월등히 비싼 약물로 전환... 약물, 에너지 등 고부가가치 창출 기대



▲ (왼쪽부터) 지스트 신소재공학부 권인찬 교수, 차재현 석박통합과정생

전 세계적으로 환경 보호와 지속 가능한 발전이 강조되면서 **생촉매인 효소\***를 활용하여 **약물 등 유용한 화합물을 생산하는 친환경 기술**이 주목받고 있다. 특히 **산화환원 효소(oxidation-reductase)**는 화합물의 산화환원 반응에 관여하는 효소로 **약물, 식품 원재료, 에너지 생산 등에 널리 사용되고 있다.**

\* **효소**: 효소는 주로 단백질로 구성이 되며, 비단백 성분인 보조인자도 필요하다. 보조인자에는 유기물로 구성된 조효소(분자량이 작은 유기물로 NAD, NADP, FAD 등)와 금속이온으로 주로 이루어지는 보결족이 있으며, 보조인자가 부족하면 효소는 제대로 작동하지 못한다.

효소를 생성물과 분리하여 여러 번 재사용하려면 특정 담체\*에 효소를 고정해야 하는데, 산화효소반응에 필수적인 보조인자\*인 NAD, NADP\* 등은 **값이 매우 비싼데다가 고정시킬 수 없어 매번 추가로 소모된다.** 이 과정에서 높은 비용이 소요되므로 **보조인자를 재생시켜 지속적으로 약물을 생산할 수 있는 시스템 개발이 필요하다.**

\* **담체**: 생물반응조 내부에 미생물이 잘 증식하고 성장하도록 하기위해 부착 표면을 제공하는 매체다.

\* **보조인자(cofactor)**: 효소가 촉매로서 활성화될 수 있도록 촉매에 결합하는 유기 화합물이나 금속 이온을 말한다. 산화환원 효소의 반응 시에는 보조인자로 NAD(P), FAD 등의 물질이 지속적으로 소모된다. 보조인자는 대부분 가격대가 매우 높아 재사용 기술이 요구된다. 보조인자의 작동에는 산화환원 효소 사이를 이동하기 위한 유동성이 필수적이다.

\* **NAD**: 1kg당 약 1,000만원, **NADP**: 1kg당 약 5,000만원

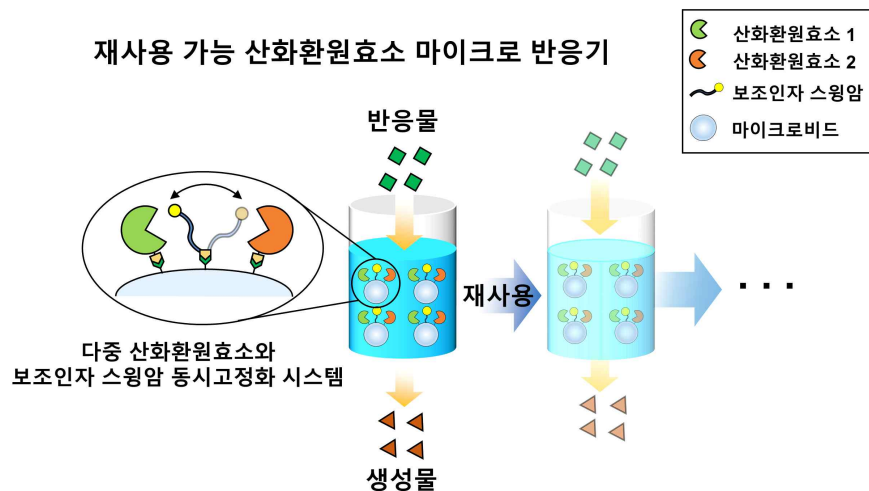
지스트(광주과학기술원, 총장직무대행 박래길) 신소재공학부 권인찬 교수 연구팀은 산화환원 반응에 다양하게 활용할 수 있는 플랫폼 기술로서 **보조인자를 재생하는 친환경 생촉매 반응 시스템을 개발했다.**

연구팀은 보조인자를 유연한 단백질인 엘라스틴 유사 폴리펩타이드(ELP)\*를 결합하여 **세계 최초로 보조인자 단백질 스윙암\***을 개발했다.

보조인자 스윙암은 고체 지지체에 두 개의 산화환원 효소(포도당 탈수소효소 및 만니톨 탈수소효소)와 함께 **머리카락보다 얇은 마이크로 사이즈 다공성 비드(bead)에 고정화하여 마이크로 반응기를 제작했다.**

\* **엘라스틴 유사 폴리펩타이드(ELP)**: 엘라스틴이라는 단백질에서 유래된 인조 단백질로, 유연하면서도 물리적 특성을 설계를 통해 쉽게 조절할 수 있다는 장점이 있어서 바이오의학의 다양한 분야에서 유용하게 활용되고 있다.

\* **스윙암**: 고체 지지체에 보조인자의 유동성을 확보한 상태로 고정화하기 위한 수~수십 나노미터 (nm) 길이를 갖는 지지체.



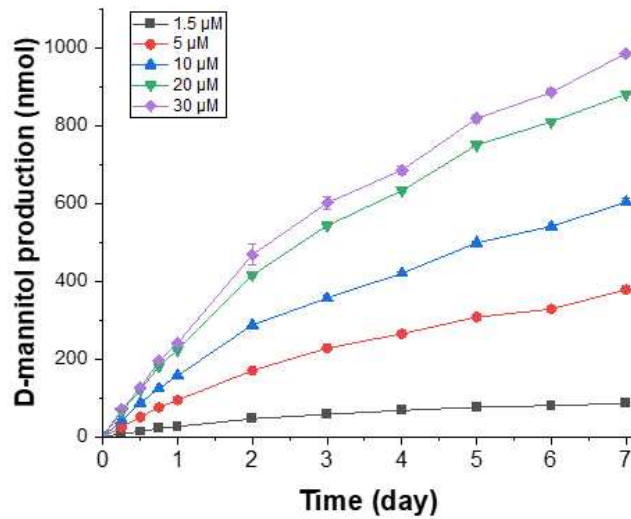
▲ **재사용 가능 산화환원 효소 마이크로 반응기.** 다중 산화환원 효소와 보조인자 스윙암이 마이크로비드에 동시고정화 되어 생성물을 쉽게 분리하고 여러 번 재사용 가능하다.

마이크로 반응기에 ① **설탕을 구성하는 포도당과 과당을 원료로 공급하면** ② 포도당 탈수소효소가 포도당(약 700원/kg)을 사용하여 **보조인자를 환원**하고 ③ 환원된 보조인자는 만니톨 탈수소효소에 **환원력을 공급**하여 ④ 과당(약 1,300원/kg)을 **월등히 비싼 약물인 D-만니톨\***(약 10만 원/kg)로 전환하는 고부가가치 생산을 할 수 있다.

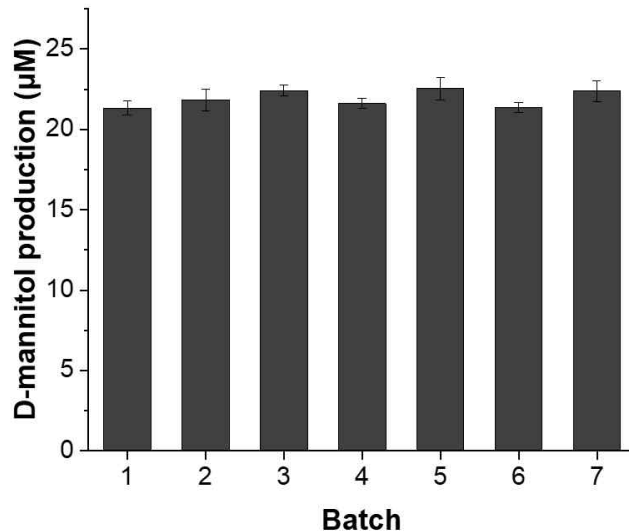
\* **D-만니톨(D-mannitol)**: 안압 및 뇌압 감소 약물

생성된 마이크로반응기 시스템은 값비싼 효소와 보조인자 공급 없이도 반복적으로 1.6 mM 이상의 D-만니톨을 생산하는 것을 확인했으며, 이외에도 다양한 약물을

만드는데 활용할 수 있다.



▲ **마이크로 반응기를 통한 D-만니톨 생산.** 포도당 탈수소효소, 만니톨 탈수소효소와 보조인자 스윙암이 동시고정화된 마이크로 반응기를 통해 생성물인 D-만니톨을 확인할 수 있다.



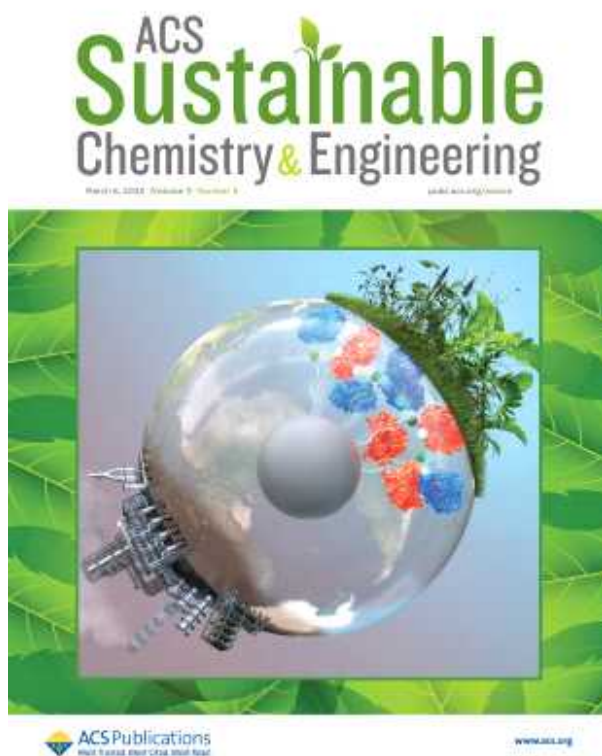
▲ **마이크로반응기 재사용 생산량 유지.** 마이크로반응기의 7번의 반복 사용 동안 D-만니톨 생산성이 유지되는 것으로 재사용성을 확인할 수 있다.

특히 생성된 D-만니톨은 간단한 여과를 통해 반응기에서 쉽게 분리되어 추가적으로 보조인자를 회수할 필요가 없어 기존에 보조인자를 생성물로부터 분리 및 회수하는 비용을 크게 줄일 수 있을 것으로 기대된다.

권인찬 교수는 "이번 연구성과는 값비싼 보조인자로 인해 상용화에 걸림돌이었던 산화환원 효소를 이용한 약물 개발을 비롯해 부생가스나 온실가스 등을 유용한 화합물로 전환하는 새로운 탄소자원화·탄소중립적 고부가가치 친환경 기술 개발의 가능성을 열 것으로 기대한다"고 말했다.

과학기술정보통신부와 한국연구재단이 추진하는 선도연구센터, C1가스리파이너리사업의 지원으로 수행된 이번 연구의 성과는 화학공학 분야 상위 국제 학술지인 'ACS

Sustainable Chemistry & Engineering'에 2월 14일 온라인에 게재되었으며, 표지 논문으로 선정되었다.



▲ 저널 커버 이미지. 산화환원 효소 및 보조인자 동시고정화 마이크로반응기를 통한 친환경 생산이 가능하다.

# 용어 설명

## 1. 산화환원 효소

- 산화반응 및 환원반응에 촉매 작용을 할 수 있는 단백질 생촉매를 말한다. 이러한 산화환원효소는 친환경 에너지, 약물 전구체, 식품, 생체센서를 개발할 수 있는 넓은 응용범위를 갖는다.

## 2. 보조인자

- 산화환원 효소의 반응 시 지속적으로 소모되는 NAD(P), FAD 등의 물질을 말한다. 이들은 대부분 매우 높은 가격대를 가져 지속적으로 재사용하기 위한 기술의 개발이 요구된다.

## 3. 스윙 암

- 고체 지지체에 보조인자의 유동성을 확보한 상태로 고정화시키기 위한 수~수십 나노미터(nm) 길이를 갖는 지지체.

## 4. 엘라스틴 유사 폴리펩타이드 (ELP)

- 엘라스틴 유사 폴리펩타이드 (ELP)는 엘라스틴이라는 단백질에서 유래된 인공 단백질로, 고도로 유연하면서도 기계적 강도를 가진 특성을 가지고 있다. 이러한 특성으로 인해 ELP는 바이오의학 및 재료과학 등 다양한 분야에서 유용하게 활용되고 있다.

## 5. D-만니톨

- 만니톨은 알코올성 당분으로, 다양한 식품에 사용되는 천연 감미료다. 또한 치과 치료 시에도 사용되며, 소화기 질환 및 기관지 질환에 대한 치료제이다.

# 논문의 주요 정보

## 1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : ACS Sustainable Chemistry & Engineering, (IF: 9.224, 2021)
- 논문명 : Self-Sufficient Reusable Biocatalytic System Outfitted with Multiple Oxidoreductases and Flexible Polypeptide-Based Cofactor Swing Arms
- 저자 정보 : 차재현 (제1저자, GIST 신소재공학부), 조진환 (제2저자, GIST 신소재공학부), 권인찬(교신저자, GIST 신소재공학부)