

## I. 지질(Lipids, Oils and Fats)의 주요 기능

지질(Lipids)이란 생물의 구성성분 중 유기용매에 녹는 물질의 총칭으로 일반에는 유지(Oils and Fats), 즉 3대영양소 중의 한가지 이고 많이 섭취하면 해로운 것이라는 정도로 인식되고 있으나 생체 내에서 지질은 세포막의 주요 구성물질 이고 에너지를 저장하는 수단이며 담즙과 같이 지방질의 소화를 돕던가 비타민과 호르몬 등의 역할을 한다. 이와 같이 지질의 생체내 작용에 따라 구조지질(Structural lipids), 저장지질(Storage lipids), 조절지질(Lipids in metabolic control) 등 크게 3가지 유형으로 대별 할 수 있다.

### 1. Structural lipids

이는 물이 기본용매로 되어있는 생체계에서 생체와 환경을 구분짓기 위해 지질의 소수성이 이용되는 것이다. 생체의 기본단위인 세포를 구획짓는 세포막이나 개체를 외부 환경으로부터 보호하기 위한 피부의 성분으로서 이용되는 지질은 phospholipids, sphingolipids, sterols 등 친수, 소수의 성을 모두 갖춘 amphiphilic lipids가 주로 이에 해당된다. 동물의 세포막에는 인지질과 cholesterol이 주성분이고 식물에서는 glycerylglycerides와  $\beta$ -sitosterol이 주성분으로 되어있다. 세포막 외에 표피층은 동물의 경우 ceramides와 같은 sphingolipids가 주성분의 하나로, 식물의 경우 wax 층으로 보호되고 있다.

### 2. Storage lipids

지방산의 간단한 glycerides(glycerol과 지방산의 esters) 형태는 동식물의 주요 에너지원이며 특히 triacylglycerols는 가장 중요한 에너지 저장의 형태이다. Structural lipids의 지방산은 불포화도가 높고 식물종자의 storage lipids도 각 식물의 독특한 불포화도 및 지방산 구성을 보이지만 육지동물의 storage lipid의 경우는 stearic acid와 oleic acid 위주의 포화도가 높은 형태로 지방조직에 축적되고 저장지방질은 에너지가 필요한 순간에 꺼내어 사용되어 진다. 지방의 저장 위치가 지방조직(adipose tissue)이 아닌 경우 즉 간에도 지방이 작은 입자 형태로 일시 저장 되는데 이의 양이 많고 오래가면 병적인 상태로 된다. 유지방, 난황의 지질도 new born 및 developing embryo를 위한 에너지 저장 형태이고 고등식물의 종자는 발아시 공급될 에너지 형태, jojoba와 같은 경우는 에너지를 wax의 형태로 저장한다. 동물의 저장지질은 diet로부터 얻거나 지방조직, 유선, 간 등에서 당류로부터 합성하여 저장하게 되며 이들 조직의 지방산 생합성 능력은 섭취량과 호르몬에 의해 엄격히 조절된다. 따라서 동물의 축적지방은 섭취물의 종류와 자체의 생합성 능력에 따라 변화를 보이는 반면 식물의 경우 모든 축적지방을 자체 생합성 해야 하기때문에 각 식물의 독특한 패턴의 지질을 축적하게 된다.

생체지질의 가장 중요한 특성은 동적인 상태(dynamic state)에 있다는 것이다.

즉, 지질 분자들이 저장되어있던 상태에서부터 끊임없이 잘리고, 제거되고, 대체되는 turnover 를 겪고 있는데 이러한 turnover 는 static system 에 비해 생체내의 대사조절을 더 정교하게 해 준다.

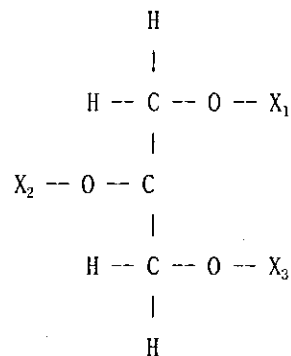
### 3. Lipids in metabolic control

구조지질이나 저장지질은 지질의 일반적 성질을 따진 것이지만 지질분자의 종류에 따라서는 각 분자 특유의 생체조절기능을 가지고 있는 경우가 많다. 지질은 생체의 구조, 에너지저장에 관련될 뿐 아니라 화학적 신호의 전달에 관여한다. 효소 system 에 의해 산화된 고도불포화지방산(eicosanoids)은 극소량으로도 강력한 생리작용을 나타낸다. 만일 이들이 미세하게 조절되는 효소계에 의하지 않고 화학적 산화가 일어나면 세포에 지대한 손상이 발생하여 병적인 상태로 된다. 고도불포화지방산 외에 지용성 vitamin (retinol, tocopherol), 세포막의 기능 조절과 여러가지 생리기능을 갖는 분자(cholecalciferol, bile acids, steroid hormones 등)합성의 전구물질로서의 cholesterol, cell signalling 의 second messenger 로 변환되는 inositol phospholipids 등과같이 오래전부터 알려진 기능성 지질이 있고 지질에 대한 연구가 계속됨에 따라 각종 지질의 특수한 생리활성이 알려지고 이용되고 있다.

## II. 지질의 구조

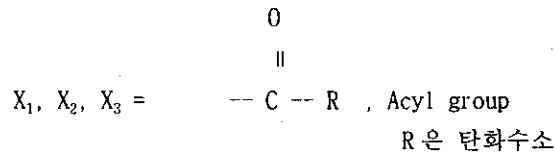
### 1. 중성지질(Neutral Lipids)

중성지질은 자연계에서 가장 많은량이 존재하며 특히 Triacylglycerol 은 생체내의 에너지 저장수단으로 과량 축적된다. 중성지질은 글리세린(Glycerol)의 Hydroxyl 기와 지방산의 Carboxyl 기가 에스테르 결합을 이루고 물분자가 빠져 나오므로써 형성되는데 글리세린에 지방산(acyl group)이 3개, 2개, 1개 붙음에 따라 Tri-, Di-, Monoacylglycerol 이 된다. Acylglycerols 는 Glycerol 의 가운데 위치(sn-2 position)의 탄소가 비대칭점(Chiral Center)으로 D-, L-형의 이성질체가 가능하고 자연계에는 일반적으로 D-형의 Acylglycerol 로 존재한다.



#### 1) Triacylglycerols(TGs)

Triacylglycerol 은 storage lipid 의 주성분이고 일반적인 식용유로서 지질의 TG 형을 사용하며 특수한 경우 MCT(Medium Chain Triglycerides) 등을 에너지 공급원으로 사용하기도 한다. 최근에는 Acyl group 을 임의로 변화 시켜서 다이어트, 필수지방산 공급, 에너지 공급 등의 용도의 Structured Lipids 를 개발하여 이용하고 다.



## 2) Mono- and Diacylglycerols(MGs and DGs)

Mono- and Diacylglycerols 는 자연적으로 많은양이 존재하지 않지만 유지함유 작물이 습한 상황에서 장기적으로 저장될 경우 또는 작물이 손상 되었을 경우 자체의 효소 (Lipase)에 의해 Triacylglycerols 이 가수분해되어 생성된다. 산업적으로는 글리세린과 Triacylglycerols 의 에스테르화 반응에 의해 합성한 후 분자중류를 거쳐 분획하는 경우가 많고 이는 식품의 중요한 유향제로 이용한다. 구조는 위의 기본 구조식의  $X_1, X_2, X_3$  중 2 가지(Diacylglycerols) 또는 1 가지(Monoacylglycerols)가 Acyl group 으로 치환되는데 위치에 따라 1,2-, 1,3-DG, 1-, 2-MG 등의 이성질체가 존재하며 Acyl group 이 글리세린의 2 번위치 보다 1,3 번 위치에 존재하는것이 더 안정 하므로 1,2-DG 및 2-MG 는 1,3-DG, 1-MG 등으로 이성질화 되어 2 번위치에 Acyl group 이 있는 원래의 형태와 공존하게 된다.

## 3) Fatty Acids

지방산(Fatty acids)은 탄소수가 하나인 Formic acid부터 Stearic acid( $C_{18}$ )이나 그이상의 탄소수를 갖는 탄화수소 사슬과 Carboxyl group 으로 이루어진 종류인데 일반적 동식물에는  $C_{18}$  group 이 가장 많은양을 차지하고  $C_{22}$ (Behenic),  $C_{24}$ (Lignoceric)까지도 검출이 된다. 지방산은 지질의 기본 물질이니 만큼 여러종이 있고 많은양이 자연계에 존재한다. 유지산업계에서도 식용의 동식물유 정제를 제외한 Oleochemical products 의 가장 큰 물량을 지방산 제조에서 차지하고 있다. 일반적인 고도불포화지방산(PUFA)의 경우 각 이중결합이 2 개의 단일결합의 간격으로 떨어져 있는데 최근 이중결합이 하나의 단일결합으로 떨어져 있는 Conjugated Fatty Acids 의 생리활성이 계속 발표되고 있다.

## 2. 인지질(Phospholipids)

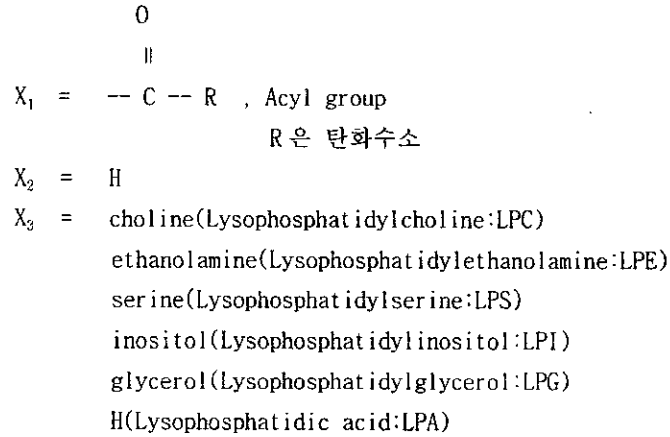
인지질은 동식물 유지에 함유된 글리세린과 지방산, 인산의 화합물이다. 인지질의 기본 구조는 아래와 같은데, 대개의 자연적 인지질은 글리세린의 1,2 위치에 지방산이 에스테르 결합을 하고 3 번위치에 인산이 붙고 인산의 반대끝은 다른물질의 Hydroxyl group 과 결합한 형태를 취하고 있으며 여기서도 글리세린의



인지질은 식품용으로는 널리 이용되어 왔고 화장품용으로 피부의 보습효과를 위해 이용되며, 고순도 인지질의 경우 의약용으로 Microemulsion, Liposome(인공막) 등의 주사제용, 경구투입용, 스프레이용 등의 약물전달에 이용되어 진다.

## 2) Lysophospholipids

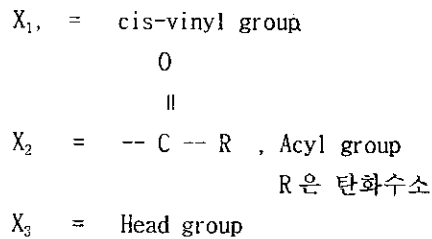
라이소인지질은 인지질의 2번 위치에 있는 Acyl group 이 가수분해 되어진 구조를 가지고 있다.



고순도의 라이소인지질을 생산하기 위해서는 먼저 인지질을 고순도로 정제하고 여기에 Phospholipase A<sub>2</sub>를 처리하여 2번 위치를 가수분해 한 후 라이소인지질을 미반응 인지질과 생성물인 지방산으로부터 분리해 내어 얻는다.

## 3) Plasmalogens

Plasmalogen은 인지질의 구조중 1번 위치에 에스테르 결합 대신에 cis-vinyl group 이 ether 결합을 이룬 구조를 가지고 있는 glycerol ether phospholipids 이다.

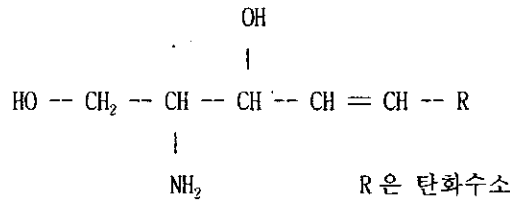


Plasmalogens의 주요 class는 choline, ethanolamine, serine plasmalogen으로 알려져 있다. 동물조직중 Plasmalogen이 다른 원료에서보다 높게 들어있는 부분이 있는데 Bovine brain의 PE중 약 60%까지가 Plasmalogen 형태이고 Bovine heart의 PC중 약 40%까지가 Plasmalogen 형태로 존재한다.

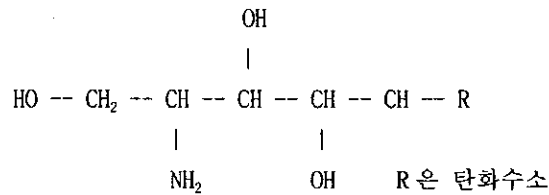
### 3. 스펅고리피드(Sphingolipids)

Sphingolipids는 Sphingosine 또는 Phytosphingosine의 여러가지 유도체를 총칭한다.

Sphingosine 구조:



Phytosphingosine 구조:



Sphingosine은 2번 및 3번 탄소에 의해 4가지의 이성질체가 생길수 있으며 자연계에는 D-Erythro form이 존재 하지만 천연 Sphingolipids를 화학적으로 가수분해하여 Sphingosine을 생산할 경우 어느정도의 이성질화가 일어 나므로 약 30% 정도의 D-Threo form이 섞이게 된다. Sphingosine의 amine group에 지방산이 붙게되면 Ceramide가 되고 이는 Sphingosine base의 종류에 따라 6가지의 Group으로 세분된다. 또한 Ceramide의 1번탄소의 Hydroxyl group에 Galactose가 붙는 경우 Cerebroside가 된다. 이들은 보습력이 특히 강하므로 화장품에 피부의 보습 및 재생의 효과를 위해 사용된다. 실제로 Cerebroside 분말을 실험실에서 정제한 후 공기중에 방치하면 공기중의 습기를 흡수하여 Gel 형태로 바뀌는 현상을 관찰할 수 있다. Gangliosides는 Ceramides의 1번 Hydroxyl group에 한개 또는 그이상의 Sialic acid가 붙어서 여러종으로 된다. Gangliosides는 Liposome에 의한 약물전달 체계에서 stealth 및 targeting의 효과를 보인다.

Sphingolipids는 cholesterol과 phospholipids와 함께 피부의 주요 지질의 하나이다. 피부는 Epidermis, Dermis, Subcutaneous tissues의 세 층으로 되어있고 가장 밖의 부분인 Epidermis는 발생단계에 따라 또한 여러 층의 세포로 되어있다. 세포가 Epidermis의 기초에서 위로 올라오에 따라 세포의 생화학적인 변화와 형태의 변화가 일어나게 된다. 이때 Sphingolipids가 세포 밖으로 밀려나와 Epidermis의 밖 부분인 Stratum Corneum에서는 납작한 세포 사이에 몰타르 형태로 자리 잡는다. 이 지질의 작용은 세포를 고정 시키고 수분손실 및 외부로부터의 화학물질 침입을 막는 것이다. 따라서 Sphingolipids의 공급은 이의 부족으로 발생하는 건성피부, 각질화를 막아주고 보습에 의한 피부의 재생을 도와주는 작용을 하므로 화장품에서 가장 주요한 물질중의 하나이다.

#### 4. 당지질(Glycolipids)

당지질은 당을 포함한 지질이지만 인지질 및 Sphingolipids에 속하는 것을 제외하면 1,2-DGs의 3번 위치에 Galactose가 1개 또는 2개 붙은 Monogalactosyl diglycerides(MGDG), Digalactosyl diglycerides(DGDG) 등 식물세포막의 주요 성분이 있다.

#### 5. 스테로이드(Steroids)

스테로이드는 3개의 6각, 1개의 5각 고리구조(Tetracyclic ring structure)를 기본으로 하고 Hydroxyl group, Ketone group, Hydrocarbon tail 등의 갯수, 위치에 따라 수많은 종류가 있다. 천연지질을 추출하면 동물성인 경우 주로 Cholesterol, 식물성인 경우 Phytosterols가 부산물로 나오게 된다. Cholesterol이나 phytosterols는 세포막의 구성 성분이며 성호르몬 및 Vitamin D 합성의 전구물질로도 이용된다.

### III. 지질대사

#### 1. 지질의 소화/흡수

섭취된 지질은 위에서 인지질에 둘러싸인 에멀전이 만들어지고 이들이 소장으로 들어 오면서 bile and pancreatic juice와 섞이며 변형된다. 먼저 bile salt 분자들이 지방구 주위를 싸아 negative charge를 띄게하여 colipase가 붙고 여기에 pancreatic lipase가 붙어 지방구를 가수분해 한다. 담즙에 있던 phospholipase<sub>A2</sub>는 불활성의 proenzyme 형태로 있다가 tryptic hydrolysis에 의해 활성화 되어 인지질을 라이소인지질로 가수분해 한다. 소화가 진행됨에 따라 1 $\mu$ m 크기의 지방구는 작아져서 mixed micelles로 된다. Mixed micelles 주로 non-esterified fatty acids, monoacylglycerols, lysophospholipids, bile salts 등으로 이루어져 흡수되어 진다.

세포내로 흡수된 지방산은 Z protein과 결합한 후 monoacylglycerols나 lysophospholipids와 re-esterification 되어 TGs나 PLs로 재합성 된다. 흡수하여 재조합된 TGs는 chylomicron으로 만들어져 lymph system을 거쳐 혈류로 들어가고 간에서 합성된 TGs는 VLDL에 싸여 혈류로 직접 들어간다. 이들에 들어있던 TGs는 lipoprotein lipase에 의해 지방조직이나 근육의 모세관에서 가수분해되고 세포에 의해 흡수된다.

#### 2. $\beta$ -Oxidation 및 지방산의 합성

세포내의 지방산은 먼저 acyl-CoA 형태로 activation되어 합성용 또는 에너지 발생용으로 이용된다. Acyl-CoA의  $\beta$  위치에서 산화가 일어나 1 round에 2개씩 탄소가 줄어 들면서 acetyl-CoA가 생산된다. 생산된 acetyl-CoA는 TCA cycle로 들어간다. 지방산 분해 및 합성중 세포내의 membrane을 통과해야 하는 필요가 생기는데 acetyl-CoA는 citrate 형태로, acyl-CoA는 acyl carnitine 형태로

transferase 의 도움을 받는다.

지방산의 산화는 mitochondria 에서 일어나지만 지방산의 합성은 cytoplasm 에서 일어난다. Acetyl-CoA 는 malonyl-CoA 형태를 거쳐 acyl-CoA 로 크기를 키워 palmitic acid 까지 이어지며 이는 fatty acid synthase(FAS)에 의해 진행된다. Triacylglycerols 는 PA(phosphatidic acid)를 거쳐 합성된다.

### 3. 지방산대사의 조절

지방산의 대사는 생체내의 에너지 level(과부족)에 따라 잉여 에너지의 저장 또는 부족에너지의 이용의 개념에서 조절되어 진다. 대사조절은 2가지로 볼 수 있는데 그중 하나가 short-term의 조절작용이다. ACC(acetyl-CoA carboxylase)는 지방산 합성에 있어서의 rate limiting step의 작용효소이다. ACC 자체는 citrate에 의해 활성화 되고 long chain fatty acyl-CoA에 의해 저해 되기도 하지만 Pancreas에서 blood glucose level에 따라 glucagon(고혈당 상태에서 ACC activity 상승)과 insulin(저혈당 상태에서 ACC activity 감소)을 분비하여 지방산의 산화/합성을 조절하게 된다.

장기적으로의 대사조절은 ACC나 FAS의 합성을 촉진, 저해 하므로써 이를 수 있다.

### 4. 인지질의 합성

인지질은 2가지 경로로 생산될 수 있다. CDP(cytidine diphosphate) activated polar head group을 PA(phosphatidic acid)에 붙이든가 CDP-DG(diacylglycerol)과 head group이 결합하여 생산된다. Head group이 각각 다른 인지질은 위와같이 합성될 뿐만 아니라 각 인지질 간의 변환에 의해서도 만들어 진다. 즉 PS(phosphatidylserine)이 decarboxylation에 의해 PE(phosphatidylethanolamine)으로, PE가 methylation에 의해 PC(phosphatidylcholine)으로 변환되어 진다.

### 5. Sphingolipids의 대사

Sphingolipids 중 sphingomyelin은 특히 myelin sheath에 높으며 sphingomyelin synthase에 의해 PC의 phosphocholine이 ceramide로 옮겨져서 만들어 진다. Sphingomyelin의 분해효소인 sphingomyelinase의 결여는 SM이 축적되는 Niemann-Pick disease로 나타난다. Ceramide에 당류가 붙어 cerebrosides가 만들어 지는데 galactocerebrosides는 ceramide와 UDP-galactose로 부터 만들어 지고 이것이 과다하게 축적되면 Gaucher's disease로 나타난다. 이 외에 여러종의 sphingolipids가 존재 하는데 이들의 분해가 원활치 않아 축적되게 되면 여러가지 병으로 나타나게 된다. 특히 증상은 주로 mental retardation이다. 이의 원인은 특이한 sphingolipid의 분해효소의 결함에 의한 것이다.

### 6. Cholesterol 대사

Cholesterol은 세포막의 구조, steroid hormones 및 bile acids의 전구물질 등



생체 내에서 극히 중요한 역할을 담당하며 섭취된 것이든 합성된 것이든 lipoprotein particle 을 거쳐 운반되어 진다. Cholesterol 의 합성과 분해는 이의 필수적이나 축적에 따르는 해악 때문에 철저히 조절된다. Cholesterol 은 acetyl-CoA  $\rightarrow$  HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA)  $\rightarrow$  mevalonate  $\rightarrow$  squalene 을 거쳐 생합성된다. 여기서 HMG-CoA 를 전환시키는 HMG-CoA reductase 반응이 rate limiting step 이며 이 효소가 복잡한 조절을 받게된다. Cholesterol 은 bile acid 형태로 전환되거나 free sterol 상태로 담즙을 통해 배출된다.

#### 7. 필수지방산의 대사

체내에서 합성이 안되는 필수 지방산은  $\omega$ -3 계열의 linolenic acid 와  $\omega$ -6 계열의 linoleic acid 이며  $\omega$ -6 에 비해  $\omega$ -3 의 필수성에는 의문을 갖고있는 경우가 있다. 필수지방산은 세포막의 주요 구성 성분이며 극소량으로 생리활성을 보이는 Eicosanoids 의 전구물질이다. Eicosanoids 는 prostaglandins, thromboxanes, leucotrienes 등이 있는데 inflammatory responses, intensity and duration of pain and fever, reproductive function 등에 생리활성을 보인다. 이들은 또한 위액분비, 혈압조절, platelet aggregation 과 thrombosis 의 저해 또는 활성화에 관여한다. Eicosanoids 의 전구물질로 linoleic acid 및 linolenic acid 가 필수지방산으로 알려지고 포유동물의 세포 내에는 이들을 합성하는 기작을 가지고 있으나 동맥경화, Atopic Eczema 등 여러 경우에 C18 이후의 중간물을 투여할 경우 C18 지방산보다 높고 빠른 효과를 보이므로 이러한 지방산의 섭취에 대한 관심이 증가되고 있다.

### IV. 지질의 생산

#### 1. 추출

##### 1) 용매추출

지질은 일반적으로 유기용매에 녹으므로 특별히 다루기가 힘들던가 고가가 아닌 이상의 용매는 지질의 추출에 대부분의 종류가 사용된다. 추출용매는 제품의 용도에 따라 사용용매의 독성을 고려 해야 하고, 추출되는 지질의 특성, 원료의 상태, 필요로 하는 추출수율 등에 따라 결정이 되어진다.

식용유지를 착유하는 방법은 동물성 유지의 경우 rendering, 식물성유지의 경우 압착법 또는 hexane 추출법 등을 널리 이용하여 왔다. 이러한 방법은 Triacylglycerols 를 위주로 하는 중성유를 추출하는 방법인데 인지질과 같은 극성지질을 추출하기 위해서는 hexane 보다는 극성이 강한 용매를 사용하게 된다. 유지화학에서 가장 보편적으로 이용하는 용매는 chloroform 과 methanol 의 혼합 용매이고 추출이 손쉬운 점은 있으나 chloroform 과 methanol 의 독성 때문에 점차 독성이 적은 hexane, ethanol, isopropanol, ethyl acetate 등으로 변화해 가는 추세이다. 극성지질까지의 추출을 위해서는 비극성의 단일용매 보다는 비극성 용매와 알코올류와 같은 극성용매의 혼합물을 사용하는 경우가 많다. 인지질만을 추출하기 원하는 경우 ethanol 만을 사용 하기도 한다. 이런 경우는 중성지질이 잘 추출되지 않고 인지질(특히 Phosphatidylcholine)은 추출이 잘 되지만 지질성분이

아닌 불순물도 따라서 녹아 나오므로 이를 제거해야 하는데 추출용액을 직접 수세 할 수 없으므로 새로운 세정공정을 추가해야 한다.

용매추출은 조지질(crude lipid)을 얻기 위해서 뿐만 아니라 화학합성 또는 효소에 의한 합성 후 반응물로부터 반응산물을 추출 하는데에도 이용 하는데 이때에는 유화현상을 깨기위한 알코올과 chloroform, hexane, diethyl ether 등을 사용한다.

## 2) 용매분획

추출된 조지질은 그 자체로 사용하는 예는 극히 드물고 어떤 형태로든 정제과정을 거치게 된다. 즉 단순여과에서 시작하여 보편적인 식용유 정제과정(탈검, 탈산, 탈색, 탈취 등)을 거치기도 하지만 지질 합성의 경우 중간물을 특정 용매에 불용인 성질을 이용하여 결정화에 의해 정제하기도 한다. 인지질을 정제하는 경우 각 인지질 group 이 다른 종류의 용매에 대한 용해도에서 차이가 나므로 이를 이용하여 특정 인지질을 농축 시킬 수 있다. 특히 인지질의 Acetone 에 대한 불용성은 인지질의 정제에 가장 기본이 되는 성질이다. 각 인지질을 고순도(99% 이상)로 정제하기 위해서는 Chromatography 를 이용해야 하는데 Chromatography 는 자체가 비싼 공정 이므로 이의 효율을 최대한으로 높이기 위해서는 추출된 조지질을 용매 분획을 거쳐 특정성분을 농축 시킨 후 Chromatography 공정을 이용 한다.

## 2. 지질의 합성

천연지질의 경우 한 group 을 고순도로 정제 하였더라도 실제로는 여러 물질의 혼합물에 불과하여 각 지질의 독특한 성질이 희석되고 천연에서는 얻기 힘든 구조의 지질에 대한 요구 때문에 지질합성이 필요하다. 지질의 합성은 순수한 화학 처리와 입체 이성질체를 구별 할 수 있는 효소처리를 모두 이용한다.

### 1) 화학합성

지질의 합성에 이용되는 화학반응은 주로 ester 결합의 가수분해, ester 결합 및 ether 결합 형성, 수소화, 인산기 및 head group 첨가 등의 주요 반응과 각 반응시 원치않는 부분의 functional group 을 보호(block)하고 반응 후 보호 group 의 해제 등의 보조반응이 있다. 합성된 제품이 99%의 고순도를 목표로 하기 때문에 합성에 필요한 원료도 고가의 초고순도 물질을 사용해야 하므로 원재료비가 생산가에 차지하는 비중이 높아지게 된다. 합성에서 고려되는 주요 인자는 일반적인 수율, 생산성 뿐만 아니라 지질의 산화, 열 안정성이 낮으므로 반응온도, 시간, inert atm 을 고려해야 하며, 생산중 또는 생산된 제품의 산화 및 이성질화 방지, 필요로 하는 입체이성체 만을 위한 생산 경로 등 기술적인 부분이 종합되어야 한다. 다음은 지질 합성의 대표적 예로 볼 수 있는 중성지질과 인지질의 합성에 대한 설명이다.

중성지질 중 Tripalmitin, Tristearin, Triolein 등과 같은 형의 Triacylglycerols 는 단순히 글리세린에 같은 종류의 지방산만 결합 시키는 것으로 기술적인 문제가 없고 합성경로도 간단 하지만 Triacylglycerols 중에서도 1-a-2-b-3-c glycerol 과 같이

지방산이 섞여 있거나 Diacylglycerols, Monoacylglycerols 과 같은 경우는 D,L-form의 이성질체를 구분 하여야 하고 2 위치의 Acyl group의 migration에 대한 대책과 지방산을 글리세린에 하나씩 붙이는 과정에서 원치않는 위치를 보호해야 하는 등 합성 경로가 매우 복잡해 진다. 따라서 반응의 기질도 글리세린을 사용하지 않고 Solketal, Mannose, 1,3-Benzylidene glycerol 등으로부터 출발하게 된다. 이러한 경로로 합성되는 중성지질은 대량이 아닌 연구용 표준시약에 mg 단위로 사용된다. 대량의 수요가 있는 식품용의 경우는 글리세린과 원하는 지방산을 적정비율로 섞어 반응한 후 종류에 의해 분획 하게 되고 이때 따지는 순도의 개념은 위치 및 광학 이성질체를 무시한 것으로 볼 수 있다.

인지질의 합성에는 방향이 완전히 다른 합성법이 실제로 행해지고 있다. 1) 정제된 Phosphatidylcholine 이나 PC가 농축된 원료를 가수분해하고 L-form의 Glycerophosphorylcholine을 결정화 한 후 원하는 Acyl group을 붙여 합성 PC를 얻는 방법, 2) 대두인지질과 같은 여러가지 인지질이 혼합된 원료를 가수분해 한 후 Glycerophosphorylcholine, Glycerol-3-phosphate, Glycerophosphorylethanolamine, Glycerophosphorylinositol 등을 분리하여 여기에 지방산을 붙여 PC, PA, PE, PI 등을 생산하는 방법, 3) 이미 합성된 1,2-Diacylglycerol에 인산기 및 head group을 붙이는 방법, 4) 글리세린의 3번 위치에 인산기를 붙여 Glycerol-3-phosphate를 만든후 Acylation 하는 방법 등이 이용되고 있다. 위 방법간에는 당연히 장단점이 있고 어느 경로를 택하는가가 합성기술을 가능하는 척도가 되는데 모든 방법에서 단순한 화학반응기 뿐만 아니라 Bioreactor를 적용하게 된다.

## 2) 생화학합성

원하는 구조의 지질을 얻기 위해서는 (Lipid tailoring) 화학적 합성 뿐만 아니라 효소의 기질 특이성 즉 지방산 특이성, 위치특이성, 광학 특이성을 이용하게 된다. 효소반응은 의약품 제조에서도 광학이성질체의 분리, 특수한 부분의 분해 또는 합성에 이용되어 왔으며 같은 개념이 지질합성에도 적용된다.

Lipase는 1,3 위치에 특이성이 있는 것을 주로 사용하며 종류에 따라서는 지방산에 대한 선호도까지 있어서 아직 산업화는 되지 않았지만 고도불포화지방산과 같은 특정 지방산의 농축에도 이용된다. 특히 1,3-specific lipase는 최근 제품이 시장에 나오는 합성 Structural lipids를 대체할수 있는 장점을 갖춘 Structural lipids 생산을 위해 집중적으로 연구되고 있다.

Phospholipase A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, C의 이용은 위에서 언급한바 있으나 인지질 합성의 주요한 역할을 하는 Phospholipase는 D형이다. 천연 인지질이나 위 인지질 합성경로에 의해 생산이 된 인지질을 Phospholipase D에 의해 head group을 변화 시키므로써 다양한 인지질의 생산이 가능하게 된다. Phospholipase D은 종류에 따라 각 인지질에 대한 반응성과 안정성에 차이가 난다. 이중 *Streptomyces* 속의 Phospholipase D는 반응성이나 안정성이 우수 하므로 이의 양산을 위해 생산균주의 유전자조작을 진행하는 상태이다.

### 3. 지질의 정제

고도불포화 지방산을 농축하는 방법 중 Urea Adduct 를 만들어 포화 지방산을 제거하는 고전적인 방법이 있는데 이는 낮은 온도에서 반응 시키는 장점이 있으나 장시간이 걸리고 Molecular cutting 이 깨끗하지 못한 단점이 있다. 최근에는 Urea 결정을 분리하려는 지방산에 따라 정확히 Design 하므로써 원료를 잘 선택할 경우 Urea 결정화법에 의해 순도 99% 이상의 고도불포화 지방산을 단시간에 얻을 수 있는 기술이 개발 되었다.

그러나, 일반적으로 추출 또는 전처리된 원료지질을 위의 용매분획이나 증류(분별증류, 다단계 분자증류), 결정화(저온결정화, Urea co-crystallization) 등으로 순도를 높이지만, 분리하려는 지질간의 성질이 서로 유사하므로 한가지를 순도 99%이상으로 정제하기 위해서는 위의 몇단계 처리만으로는 어렵고 분리 System 의 이론단수를 높이기 위한 Chromatography 가 필요하다.

#### 1) Column Chromatography

지질의 고순도 정제에 가장 널리 쓰이는 방법이 Column Chromatography 이다. 이때 사용되는 Column 의 종류는 분리하려는 지질에 따라 다양하다. 가장 많이 쓰이는 컬럼의 충전제는 실리카인데 활성화만 하여 사용 하지만 Boric acid 또는 질산은을 함유시킨 실리카를 쓰기도 한다. 이외에 Alumina, Florisil, Ion Exchanger 도 많이 사용된다. 원료 및 지질의 종류에 따라서는 위의 한가지 Column 에 의해 고순도 정제가 가능한 것이 있고, 다른 성질의 Column 을 조합 하던가 같은 Column 을 2,3회 반복해야 정제가 가능한 물질이 있다. Chromatography 가 고가의 공정인 이상 한 제품을 생산 하는 데 Column Chromatography 공정을 거치는 횟수는 제품의 가격을 직접적으로 결정하게 된다. 따라서 고순도 지질 생산사들은 이 공정을 여하히 조합하고 단순화 하며 Column 의 분리능을 높이느냐 하는 부분에 노력을 경주하고 있다.

#### 2) Liquid-Liquid Partition Chromatography

Chromatography 는 결국 이상계에서 물질간의 Partition 의 차이에 의해 원하는 물질을 분리 하는 것이므로 이 Liquid-Liquid Partition Chromatography 는 작은 Separatory funnel 을 수없이 늘어놓은 것 같은 방법으로 물질을 분리하는 것이다. 이 방법의 가장 큰 장점은 충전제를 사용치 않으므로 충전제의 재생이 필요없고 용량이 상대적으로 커진다는 것이다. 지금까지의 연구결과로는 이 방법의 장점은 확실 하지만 원하는 분리효과를 위해서 Column Chromatography 와 비슷한 양의 용매가 소요되며 커진 용량 만큼 System 의 가격이 Column Chromatography 에 비해 고가이므로 이 방법의 경제성은 더 검토되어야 할 것이다.

#### 3) Supercritical Fluid Chromatography

Supercritical Fluid Chromatography 는 분석용으로 사용되고 있고 초임계유체를 이용한 의약품의 추출도 상용화된 부분이 있다.

## V. 지질의 특수용도

식품이외의 의약, 화장품에 사용되는 지질은 Active ingredients 또는 Exipients의 역할을 하게된다. 즉 지질 자체의 약리적 효과를 위한 경우는 지질이 Active ingredients가 되고 단순히 증량, Penetration enhancer 또는 지질의 물리화학적 성질을 이용하는 Formulation의 경우는 이것이 Exipients가 된다.

최근에는 스테로이드나 Prostaglandins와 같이 호르몬이나 이와 유사한 기능을 갖는 지질 외에 다른 지질 Group에서도 생리활성이 밝혀짐에 따라 이들의 요구가 증가하고 있다. 또한 인지질은 고유한 유화제의 성질 때문에 이를 이용한 Active ingredients의 전달체계를 제조하는 원료로 주목을 받고있다.

### 1. Fat Emulsion

Emulsions: 주로 정맥주사를 통한 에너지 공급(Parenteral Nutrition)에 정제된 대두유를 이용 하는데 대두유를 물에 분산시키기 위해 대두 또는 난황 인지질을 사용한다. 인지질 20%를 함유하는 Fat emulsion의 경우 입자의 크기가 평균 400nm 또는 200nm 정도로 신장에 걸려 신장독성을 일으키지 않고 에너지를 공급 할 수 있다. 정맥용 영양제 외에 Emulsion은 Prostaglandin, Amphotericin B, Cyclosporin A 등과 같은 지용성 Drug Carrier로 사용이 가능하다.

Microemulsions: 유화제를 고농도 첨가할 경우 크기가 5-50nm의 지방구가 생긴다. 그러나 이것은 주위로 내부물질이 쉽게 방출 하므로 약물전달용으로는 사용치 않는다.

Microparticles: 지방구가 한층의 인지질로 둘러싸인 것으로 크기는 200-300nm 정도이다. 이는 높은에너지의 균질기로 만들며 혈관, 신경계이상 등의 치료에 사용한다.

Nanoparticles: 높은 에너지를 가하여 지방구의 크기를 20-50nm 정도로 낮추었으며 안정성이 매우 증진된 것이다.

### 2. Liposome

Liposome은 인지질의 이중막(Phospholipid Bilayer)에 싸여있는 구조를 가지고 있으며 내부 또는 막 사이에 원하는 물질을 담아 의약 또는 화장품에 적용 하므로써 투약의 효과를 증진 시킬수 있는 담체이다. Liposome의 화장품 및 의약품에의 이용이 증대됨에 따라 원료인 인지질의 수요도 늘어나게 되는데 사용중인 Formulation 및 Formulation의 개발 방향에 따라 요구되는 인지질의 종류가 달라지게 되므로 인지질 생산자 들은 Liposome의 연구 방향을 주시하고 이의 연구를 지원하는 상황이다.

#### 1) Liposome의 의약이용

대부분의 약제는 환자에 투여 했을때 치료효과와 부작용이 같이 나타나게 되며 부작용을 줄이고 치료효과를 증진시키기 위해 즉 Therapeutic Index(Drug Efficacy/Side Effects)를 높이기 위해 약물 전달체계(Drug Delivery System: DDS)를

사용하게 된다. 사용되는 DDS는 Pumps, Infusion systems, Topical or Implanted Patches 또는 다른 기구로 약물 공급을 조절하게 되는데 이외에 Particulate and Soluble Drug Carrier Systems이 있다. Particulate or Colloidal DDS에는 여러가지가 있는데 Liposome은 독성이 있는 부산물을 생성치 않음, 자체의 독성이 없슴, 일반적으로 항원성이 없슴, 용해력이 높음, 제조가 용이함, 성질변화의 선택폭이 넓음 등의 장점 때문에 대표적인 단점(Triple S: Stability, Sterilization, Scale-up)에도 불구하고 DDS에의 이용을 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

Liposome을 주사용 DDS로 이용 할때의 문제점은; 1) Liposome의 크기가 큰 경우 모세관을 막을 수 있고 아주 작은 경우는 Reticuloendothelial System(RES)를 통과할 수 있지만 대부분 RES를 거치게 된다. RES는 포화가 될 수 있으므로 이런 경우 다른 감염에 민감해지게 된다. 2) Liposome이 혈액 내로 들어가면 혈액내의 분자나 세포들과 상호작용을 하게된다. 특히 High-Density Lipoprotein(HDL)과 지질교환이 이루어 지므로써 HDL의 조성이 변화하고 Liposome 자체도 약해지게 된다. 혈소판과 작용하는 경우 혈액응고를 변화시킬수 있으며 특이한 Liposome formulation의 경우 세포가 파괴되기도 한다. 3) Liposome의 원료인 인지질 중 종류에 따라서는 독성이 있고(PS: 뇌에 독성발생, SM: 간의 식세포 기능 저하) PS, CL, SM 등은 자체가 항원성이 있으며 여타 인지질의 항체 생성을 유발 시킨다. 4) PUFA와 같이 지질의 종류에 따라서는 Liposome이 필요로 하는 단순한 물리적 Carrier로서의 역할 뿐만 아니라 원치않는 약리효과를 내는수가 있다. 5) Cholesterol과 Lipid의 산화물은 RES를 무력화 시키고 Erythrocytes를 파괴 하는 등 피해를 입힐 수 있다. 6) 때에 따라서는 약물을 보호하는 Liposome의 기능이 오히려 약의 LD<sub>50</sub>를 낮출 수 있다. 즉, 투여한 약이 분해되지 않으므로써 Liposome을 사용하지 않는 경우에 비해 많은 양을 투여한 효과를 내는 경우 독성이 나타난다.

Liposome이 DDS로서의 역할을 다 하기 위해서는 혈류 속에서 오래 견뎌야 한다 투여된 후 RES에 걸리게 되는 경우 Liposome의 반감기는 수분에서 수십분에 불과하게 된다. 정맥에 투여된 Liposome은 체외에서 들어온 물질인 이상 체내의 면역체계나 걸름장치를 거쳐야 된다. 제일 먼저 거치는 과정이 Reticuloendothelial System(RES)과 혈장내의 물질과의 상호작용이며 이에따라 Liposome이 원하는 부위에 도달치 못하고 와해되어진다. 이런 경우 약물전달체로서의 Liposome의 역할을 할수 없게된다. 혈장내의 물질과 상호작용은 Lipoprotein과 지질교환을 거쳐 Liposome 자체의 Lipid 결합에 의해 파괴 되거나 Opsonization이 된 후 Macrophage에 잡히게 되므로 Liposome과 혈액내의 물질과의 충돌을 방지 하므로써 Liposome이 혈액내 체류시간을 연장 시킬수 있다. 이와같은 Liposome의 Stealth 개념은 1) Liposome의 크기를 줄여서 RES를 지나치게 하던가, 2) High Melting 인지질을 사용 하므로써 Liposome을 단단하게 할 경우 반감기가 수시간으로 연장될 수 있고, 3) G<sub>M1</sub>, HPPI(Hydrogenated Plant PI), 1900Da polyoxyethylene glycol pegylated PE 등을 함유하는 Liposome을 만들므로써 반감기를 1일 이상으로 연장 가능 하다.

Liposome의 중요한 기능은 원하는 자리에 가서 적절히 약물을 쏟아내는

것이다(Targeting). 목표지점이 RES 인 경우는 일반 Liposome 으로 충분히 가능하고 효과도 Liposome 을 사용치 않은 경우에 비해 100 배 이상을 보인다. 작은 크기의 Stealth Liposome 인 경우 혈류를 따라 돌다가 혈관을 빠져 나갈 수 있는데 압조직 부분이나 Inflammation 이 일어난 부위의 혈관은 조직이 치밀치 못하여 많은 Liposome 이 빠져나가 축적된다. 작은 Liposome 은 간으로 Targeting 할 수도 있다. 허파의 경우는 Liposome 을 Aerosol 형태로 투입하기도 하며 최근에는 Liposome 의 표면에 항체를 심어 제 3 세대 Liposome 이라고 할수 있는 Immunoliposome 을 적용하는 연구가 진행되고 있으나 이 개념이 상용화 되기까지는 시일이 필요할 것이다.

필요한 부위에 전달된 약물을 Liposome 내에서 풀어내는 방법은 온도, 산도, Antibody, Receptor 에 특이성을 갖는 Liposome 을 사용하거나 가열, 초음파, Microwave, Laser, 자장 또는 전기장을 걸어서 모인 Liposome 을 파괴하는 방법을 사용한다.

위의 여러 사항을 고려한 Liposome 의 장점은 1) 난용성 약제를 녹일수 있고, 2) 주사된 약물이 서서히 방출되며, 3) 심장, 신장, 뇌 등의 민감한 조직에 흡수되어 발생하는 독성을 최소로 줄일수 있으며, 4) RES 에 이상이 있는 질병 치료나 Vaccination 에 적용이 용이하며, 5) Targeting 이 가능하고, 6) 친수성 물질의 세포내로 전달을 증진 시키고, 7) 피부침투 및 피부조직에 머무르는 시간을 증가시키는 기능을 가질 수 있는 것이다.

## 2) Liposome 의 화장품이용

Liposome 을 이용한 화장품은 80년대 후반 Christian Dior 의 "Capture"를 시작으로 L'Oreal 의 Niosomes, Nactosomes 등 현재는 유럽에 200 가지 이상, 미국, 일본에 십여가지의 제품이 나와있고 피부미용, Sunscreen 시장의 10%를 점하며 이는 세계적으로 연간 100 억불에 해당한다.

화장품에서 Liposome 은 Formulation 과 Active Ingredient 에 모두 해당한다. Liposome 은 물에 안녹는 물질을 녹이고, 수용성물질 및 보습제를 싸서 흡수촉진, Systemic uptake 를 줄이는 작용을 하지만 자체로 피부재생, 피부지질 및 수분 공급에 의한 보습 효과가 있다. Liposome 은 Gels, Creams, Pastes, Suspensions, Dispersions, Colloidal solutions, Lotions, Tinctures, Aerosols 또는 분말형까지로 화장품에 이용된다.

## 3. Structured Lipids

Structured lipid 는 자연상태의 지질을 지방산의 위치변경 혹은 지방산의 조성변화를 통해 재구성한 지질이다. Structured lipids 에 사용되는 지방산은 Short chain, Medium chain, Long chain 등 탄화수소 부분의 길이에 따라 체내의 대사경로가 달라지고 PUFA 의 경우는 각종 생리활성을 보이며 Triacylglycerols(TG)에서는 지방산의 위치에 따라 대사경로가 달라 지므로 이들을 사용 목적에 맞게 구성하게 된다. 최근 Structural lipids 는 특정 질병이나 대사조건의 조절, 적정 영양상태 유지를 위해 원하는 지방산을 체내로 전달하기 위한 수단으로 적절하다고 평가되고 있다.

Structured lipids는 Parenteral Nutrition의 에너지 및 필수지방산의 공급 원으로, Salatrim(Nabisco사)과 같이 저칼로리 유지로 이용되며 혈중 지방 및 Cholesterol 저하, 면역기능 증진, 혈전증 억제, 암발생 억제 등 PUFA의 효과를 PUFA 함유 Structured lipid로부터 얻을 수 있다. 현재까지의 Structured lipids는 주로 화학합성에 의해 (글리세린과 지방산, TG와 지방산, TG와 지방산 Esters) 생산하였으나, Lipase의 기질 특이성, 위치 특이성을 이용한 연구가 활발히 진행되고 있다. 효소를 이용하는 경우 원하는 조성, 구조의 Lipids를 생산할 수 있는 장점이 있으나 화학합성 제품들과 경쟁하기 위해서는 경제적인 생물반응기 개발 및 특정 효소의 대량생산 등이 선결되어야 한다.

Structured lipids는 자체가 화학적으로 고순도는 아니지만 PUFA 함유 지질의 경우 상당히 고순도로 농축된 PUFA를 사용해야 하므로 고순도지질 이용분야에 한 부분이라 할 수 있다.

#### 4. 기타용도

약물전달체계 중 Transdermal Drug Delivery에 주로 지방산의 Ester가 Penetration Enhancer로 사용되는데 이들의 순도는 그리 높지 않은 화학합성 제품을 사용한다. 최근 Conjugated Linoleic Acid(CLA)의 생리활성이 발표되면서 이에 대한 수요가 늘어나는 상태이다. CLA는 천연물로 부터는 극소량 정도밖에 얻을 수 없으므로 합성을 하게 되는데 일부의 혼합물 외에는 이를 공급하는 곳이 없어 각자가 조금씩 만들어 사용하는 형편이다. 현재까지의 CLA 수요는 연구용에 불과 하지만 연구 결과에 따라서는 Structural lipids 등에 대량으로 소요될 가능성이 있다.

인지질의 경우 위 Liposome 및 Emulsion 용도 외에 인지질의 작용기를 섭취하기 위한 영양제 용도로 이용이 되어 왔다.

### VI. Physiological than pharmacological

서두에서와 같이 지질에 대한 개념은 단순 영양소, 비타민, 필수지방산과 같은 영양제의 위치에서 과다 섭취하면 해로운 기피의 대상으로, 한때 유행하다 사라지는 건강보조식품의 한 부분으로 전이되어 왔다. 지질의 생화학적 연구가 계속 됨에 따라 지질의 종류에 따라서는 structural lipid라고 여겨지던 부분도 생체를 control하고 상당한 약리작용을 보이는 것이 알려지게 되었다. 걸리게 되면 결말을 내다 볼 수 있게 되는 질환들 특히 모든 사람이 결국 대면할 수밖에 없는 상태에 다소의 차이는 있으나 지질이 상당히 관여되어 있고 종류에 따라서는 식품 형태의 지질 투여로 증세를 예방, 호전 시킬 수 있는 분야가 늘고있다. 암, 노화, 동맥경화 및 순환계 질병, 치매 등의 여러 증세에 투약만으로 대응하기 보다는 환자에게 괴로움을 덜어 주면서 증세를 호전할 수 있는 formula를 개발하면 (neutraceuticals, nutritional supplements) 단독사용 또는 약과의 공동처방도 가능 할 것이다. 지방의 대사, 영양, 세포간, 세포내의 신호전달체계를 좀 더 이해 하고 위에서 서술한 지질의 응용분야에 접목 하게되면 건강한 인간의 수명 연장에 기여 할 수 있을 것으로 기대된다.