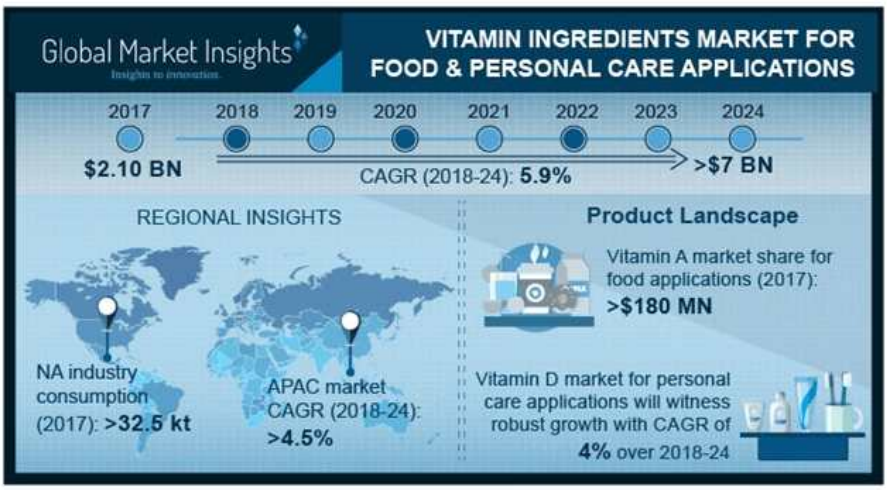
미생물 대사공학을 이용한 비타민 생합성 연구동향 및 전망

아주대학교 최보현 연구원, 이평천 교수

1. 개요

비타민은 정상적인 성장과 영양에 필수적이며, 인간의 신체에서 합성되지 않아 소량을 식이 섭취를 통해 얻는 유기 화합물이다. 비타민은 화학적 성질에 따라 수용성 비타민과 지용성 비타민으로 나눠지며, 주로 자연계에서 미생물과 식물에서 생산되어 모든 살아있는 유기체의 신진 대사에 필수적이다. 이러한 비타민의 영양 공급 부족은 신체에 다양한 문제를 발생시키며, 이는 인간만이 아닌, 축산 산업의 동물들에도 영향을 준다. 인류의 발전에 따라 건강에 대한 의식은 나날이 증가되고 있으며, 특히 비타민은 단순 건강 보조제에서 필수 건강 보조 식품으로서 비타민 시장은 지속적으로 증가하고 있다 (그림 1). 따라서 지난 수십 년 동안 전 세계적으로 비타민 생산과 관련된 산업이 개발되어 왔으며, 오늘날 산업적으로 생산되는 비타민은 식품 및 사료 첨가제뿐만 아니라, 화장품, 질병 치료제, 및 건강 기능 식품으로 사용된다.



<그림 1> 글로벌 비타민 시장의 변화 (Global market insight, 2016-2024)

전통적으로 이러한 산업 비타민은 유기화학합성을 통해 생산되어 왔으나, 이는 고가의 장비와 일반적으로 환경에 유해한 용매를 이용한 많은 수의 화학 반응이 요구된다. 이러한 단점을 극복하기 위해, 자연적으로 비타민을 생산하는 유기체의 탐색, 배양 조건의 최적화, 생산 규모의 증대, 및 하부 공정의 최적화를 통한 순도 향상 기술을 개발함으로써, 생물학적 공정으로 통한 산업 비타민의 생산 기법이 개발되고 있다. 그럼에도 불구하고, 대부분의 비타민 생산 유기체들 고유의 한계로 인해, 일부 비타민의 생산율은 여전히 화학 합성과 경쟁할 수 없는 실정이다. 따라서 비타민 산업에서 생명공학의 당면 과제는 환경 친화적인 방법으로 비타민의 생산량을 증대시키고, 산업적 목적에 부합되는 새로운 비타민의 생산이다. 이러한 의미에서, ‘Green’ 생명공학은 비타민의 식품 섭취를 위해 고농도의 비타민을 함유한 작물을 생산할 수 있는 반면, ‘White’ 생명공학은 유전 공학 및 대사 공학을 통해 미생물을 비타민 생산자로 전환시킬 수 있다.

미생물을 이용한 비타민의 생산은 미생물의 빠른 성장, 기후 조건 및 계절의 영향을 받지 않고, 시설 확충의 용이성, 및 인류가 직면한 식량 문제에 영향을 주지 않는다는 장점들이 있다. 또한, 대사 공학, 생물 정보학, 플럭소믹스 (Fluxomics), 대사체학, 시스템 생물학, 및 합성 생물학과 같은 'White' 생명공학의 향상을 위한 다양한 학문과 기술이 빠르게 개발되고 있다. 대부분의 산업 비타민은 여전히 화학 합성을 통해 생산되지만, 점차 미생물 공학을 통한 산업 제품의 생산이 증가하고 있으며, 산업적으로 생산되는 모든 비타민의 대량생산을 위한 재조합 미생물의 개발이 실험실 규모에서 활발히 진행 중이다.

2. 미생물 대사공학을 통한 비타민 생합성 연구 동향

2.1. 지방성 비타민

2.1.1. 비타민 A

비타민 A는 다른 retinoids인 reitnol, retinal, retinoic acid, 및 retinyl ester로 형성된 그룹이다. 프로비타민 A는 다양한 카로틴노이드로 구성되어 있으며, 가장 중요한 프로비타민은 β-carotene이며, 이 외에 alphacarotene과 β-cryptoxanthin이 있다. 이러한 프로비타민들은 인체에서 비타민 A의 활성 형태인 retinal 및 retinoic acid로 전환된다. 비타민 A는 면역계, 시력, 생식, 세포 성장 및 분화와 같은 다양한 생체 기능에 관여하며, 심장, 폐, 신장과 같은 신체 장기의 정상적인 발달과 유지에 중요한 역할을 한다. 산업 규모에서 비타민 A는 연간 약 2700t을, β-carotene은 연간 약 400t이 화학 합성을 통해 생산 된다 (Hoffmann-La Roche, BASF). β-carotene의 경우 약간의 미생물 공정이 함께 사용되고 있으며, 녹조류인 *Dunaliella*의 3개월 배양을 통해 약 0.1 g/g dry cell을 (L. Borowitzka and M. Borowitzka, 1988), 곰팡이 *Blakeslea trispora*의 7일 발효를 통해 약 0.2 g/g dry cell의 β-carotene을 생산 할 수 있다 (L. Borowitzka and M. Borowitzka, 1989). β-carotene을 생산하는 건조 세포는 사료 첨가제로 직접 사용이 가능하며, 또한 이들 건조 세포로부터 β-carotene의 분리 및 정제가 가능하다.
최근에는 대사 공학 기법의 발달로 다양한 유기체로부터의 프로비타민 A의 생합성 연구가 이루어지고 있다. 산업용 프로비타민 A의 생산을 위해 *Saccharomyces cerevisiae*에 카로틴노이드 생합성 유전자의 도입을 통해 약 2.4 g/L 의 β-carotene 생산량을 확인했으며 (Ma et al, 2019), *Escherichia coli*의 경우 약 2.1 g/L의 생산량을 (Zhao et al, 2013), *Yarrowia lipolytica*의 대사 조절을 통해 약 6.5 g/L의 생산량이 보고되었다 (Larroude et al, 2018).

2.1.2. 비타민 D

비타민 D는 Cholesterol과 ergosterol로부터 유래된 지용성 비타민이다. Cholesterol은 대사적 변형을 통해 7-dehydrocholesterol이 되며, 이는 UV 노출로 인해 Cholecalciferol (비타민 D3)가 된다. 또한 Ergosterol은 ergocalciferol (비타민 D2)로 변형 된다. 비타민 D2와 D3는 모두 활성 형태가 아니며, 흡수를 통해 간과 신장과 같은 장기에서 활성 형태로 변형된다. 비타민 D는 칼슘 흡수를 돕고, 뼈를 단단하게 하며, 세포 성장 조절 및 신경 근육과 면역 기능에 관여한다. 산업용 비타민 D는 Sterols, ergosterol, 및 cholesterol의 UV 조사를 통

한 화학 합성 방식을 통해 연간 약 38t이 생산되고 있다 (Solvay-Duphar, Netherlands). Ergosterol은 *S. cerevisiae, Saccharomyces uvarum,* 및 *Candida utilis*와 같이 일반적으로 안전하다고 인식되는 GRAS 효모를 이용한 생물 공정으로 약 10~30 mg/g dry cell이 생산된다. *Trichoderma, Cephalosporium,* 및 *Fusarium*와 같은 곰팡이류에서도 ergosterol이 합성되지만, *S. cerevisiae*에 비해 낮은 수율을 보여준다 (Shimizu, 2008). 이러한 *S. cerevisiae*의 ergosterol 생합성 대사의 조절을 및 산업화를 위한 저렴한 탄소원으로 당밀을 사용함으로써, ergosterol의 생산량을 증대시키는 연구 (52.6 mg/g dry cell)도 진행 중이다 (He et al, 2007). 이와 더불어 일반적으로 cholesterol의 생산 대사를 가지고 있지 않은 *S. cerevisiae*의 ergosterol 생합성 대사를 개량하여 cholesterol을 생산하는 *S. cerevisiae*의 개발 역시 성공적으로 진행 중이다 (Souza et al, 2011).

2.1.3. 비타민 E

비타민 E는 항산화 효과를 가진 8개의 다른 분자들로 구성되어 있으며, 4개의 tocopherol과 4개의 tocotrienol이 있다. 그러나 인체에 요구되는 물질은 alpha-tocopherol 뿐이다. Tocopherol은 지방 산화 작용 중 발생하는 활성 산소 (ROS)의 조절에 관여하는 지용성 항산화제로서, 심혈관 질환 및 암 세포 발달에 주요한 영향을 미치는 자유 라디칼에 의한 세포 손상을 감소시키고, 면역계, 세포 신호 전달계, 및 유전자의 발현 조절에 관여한다.
비타민 E는 건강 보조 식품, 식품 방부제, 화장품, 및 동물 사료 보조제로 사용되며, 2002년 기준 연간 생산된 약 40,000t의 비타민 E (Eastman-Kodak (USA), Eizai (Japan), Hoffmann-La Roche) 중 오직 4,000t만이 콩기름을 포함한 천연 공급원에서 추출되었다. 천연 공급원으로부터 비타민 E의 추출은 높은 공정가 (> US $20 /kg)으로 인해 사람을 대상으로 한 산업 공정에만 사용되며, 화학 합성 공정으로 생산된 비타민 E는 천연 공급원에 비해 낮은 공정가 (US $11 /kg)로 동물 사료 산업에 널리 사용되고 있다 (Valentin et al, 2005). 그러나 화학 합성을 위한 전구체가 화석 연료로부터 얻어지는 문제로, 화학 합성을 통한 생산 단가는 점점 증가하는 추세이다. 또한 주요 천연 공급원인 식물로부터 비타민 E의 추출 공정은 주로 헥산 및 초임계 추출법을 통해 비타민 E를 분리하지만, 이들 공급원의 주요 단점은 낮은 tocopherol의 함유량과 낮은 비율의 alpha-tocopherol이다. 이를 극복하기 위한 대안으로 tocopherol을 생산하는 대표적인 광합성 미생물인 *Euglena gracilis*이 연구되어 왔으며, 이 미생물은 약 7.35 mg/g dry cell의 tocopherol을 생산하며, 이중 약 97%가 alpha tocopherol이다 (J.C. Ogbonna, 2009). Alpha-tocopherol의 생산을 목적으로 개발된 대부분의 유전 및 대사 공학적 기법은 *Synechocystis sp.*를 주요 모델로 진행되어 왔으며, 이 모델 유기체의 개량을 통해 약 5배의 tocopherol 생산량 증대에 성공했다 (Qi et al, 2005). 그러나 tocopherol의 최대 생산 유기체인 *E. gracilis*의 유전 및 대사 공학적 기술 플랫폼의 부재로 *Synechocystis sp.*에서 적용된 대사 조절 기술의 접목이 주요 당면 과제로 연구되고 있다.

2.1.4. 비타민 K

비타민 K는 화학적으로 naphthoquinones과 관련된 화합물이다. Naphthoquinones에는 두 가지 종류가 있으며, 식물과 *cyanobacteria*에서 생산되는 phylloquinone과 박테리아에서 주

로 생산되는 menaquinone이 있다. 비타민 K는 혈액 응고, 뼈와 혈관 건강, 산화 손상 및 염증 반응에 대한 유기체 및 신경계의 보호에 관여하며, 이러한 특징들은 낭성 섬유증, 간암, 췌장암, 및 골다공증과 같은 다양한 질병들의 예방과 치료에 효과적이다. Phylloquinone과 menaquinone은 연간 약 3.5t 및 500t이 화학 합성을 통해 생산되며 (Hoffmann-La Roche, Eizai), phylloquinone은 주로 임상 목적으로, menaquinone은 주로 동물 사료로 사용된다. Menaquinone은 일부 미생물이 생산할 수 있으며, *Flavobacterium sp.*는 강력한 생산자로 알려져 있어, 돌연변이 진화 공정을 통해 세포외 약 249 mg/L, 세포내 약 40 mg/L의 생산량이 확인되었다 (Tachuchi et al, 1989). *Bacillus subtilis*와 *Propionibacterium freudenreichii* 역시 비타민 K 생산 미생물 후보 중 하나이나, 대사공학적 모델 균주로 선정이 어려워 E.coli가 주요 모델 균주로서 연구되어 대사 조절을 통해 약 5배의 menaquinone 생산량 증대된 결과가 보고되어 있다 (Kong et al, 2011).

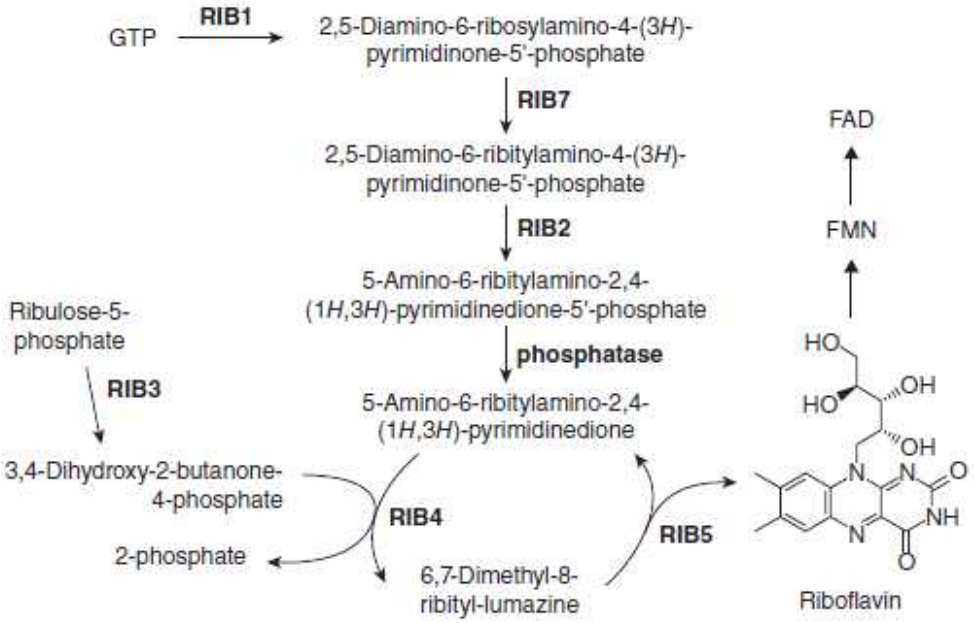
2.2 수용성 비타민

2.2.1. 비타민 B1

Thiamine이라고도 불리는 비타민 B1은 수용성 비타민으로 thiamine monophosphate (ThMP), thiamine diphosphate (ThDP), thiamine triphosphate (ThTP), adenosinethiamine triphosphate (AThTP) and adenosine thiamine diphosphate (AThDP)를 포함한 5개의 활성 형태의 인산 유도체가 있다. 비타민 B1은 인체의 대사 기능에 관여하며, 특히 탄수화물의 균형에 관여한다. 비타민 B1은 연간 약 4200t (1996년 기준)이 화학 합성 공정을 통해 생산되며, 인간과 동물에 널리 사용된다. 최근에는 B. subtilis의 대사공학적 조절을 통해 세포 외에 고농도의 비타민 B1을 생산하는 특허가 보고되었으며, dir 315 mg/L의 비타민 B1의 생산이 확인되었다 (Goese et al, 2006).

2.2.2. 비타민 B2

비타민 B2는 riboflavin으로 불리며, FAD 및 FMN 보조인자의 핵심 구성 요소로 탄수화물, 지방, 케톤질, 및 단백질의 에너지 대사에 핵심인 산화 환원 반응에 관여한다. 화학 공정을 통해 2010년 기준 매년 9000t의 riboflavin이 생산되었으며, 이 중 약 75%는 사료 첨가제로, 나머지는 식품 및 의약품에 사용되었다. 자연계에서 비타민 B2는 *Ascomycete fungi, Ashbya gossypii, Eremothecium ashbyii*와 같은 다양한 미생물과 *Candida flaeri* 및 *Candida famata*와 같은 효모, 그리고 *B. subtilis* 및 *Corynebacterium ammoniagenes*와 같은 박테리아에서 생산된다. 대부분의 대사 공학 전략은 산업 미생물인 *A. gossypii*에서 수행되어 왔으며, riboflavin 생합성 대사에 관여하는 모든 6개 유전자의 발현 증폭을 통한 대사 조절을 통해 13 g/L 이상의 riboflavin 생산량 증대에 성공했다 (그림 2) (Kato et al, 2012). 또한 최근 *C. famata*의 연구를 통해 야생형 대비 4.1배 증가된 비타민 B2의 생산량이 보고되었다 (Dmytruk et al, 2011).



<그림 2> *Ashbya gossypii* 의 riboflavin 생합성 대사 경로. GTP = guanosine 5'-triphosphate; FAD = flavin adenine dinucleotide; FMN = flavin mononucleotide; RIB (1-5 and 7) = riboflavin 생합성 유전자.

2.2.3. 비타민 B3

비타민 B3는 nicotinic acid, nicotinamide, 및 inositol hexanicotinate과 같은 생물학적 활성을 나타내는 화합물의 그룹이다. 비타민 B3는 모든 비타민 B와 같이 탄수화물, 지방, 및 단백질의 에너지 대사에 관여함으로써, 건강한 피부, 모발, 눈, 간, 신경계에 필요하다. 또한 신체의 스트레스와 성 호르몬 조절에 관여한다. Nicotinamide와 nicotinic acid는 화학 합성 및 생물학적 공정으로 연간 약 22,000t이 생산되며 (BASF, Lonza and Degussa), 주로 동물 영양 보조용으로 사용되고, 나머지는 식품 농축 및 제약 용도로 사용된다. 비타민 B3는 화학적으로 5-ethyl-2-methylpyridine의 산화작용 또는 3-cyanopyridine의 가수분해를 통해 합성되는데, 이는 생물학적으로 nitrilase 또는 nitrile hydratase 효소반응으로도 가능하다. Nitrilase는 *Rhodococcus rhodochrous*에서 과발현되어 거의 모든 3-cyanopyridine의 nitotinic acid로 전환이 가능하며, nitrile hydratase는 *R. rhodochrous*의 전체 세포 단백질의 50%를 초과하여 대량의 nicotinamide의 생성이 가능하다 (Nagasawa et al, 1989). 이 두 가지 효소 반응은 화학 합성에 비해 높은 기질 농도에 영향을 받지 않으며, 부산물 역시 거의 생산되지 않아 산업 비타민 생산에 적합하다.

2.2.4. 비타민 B5

Pantothenic acid라고 불리는 비타민 B5는 실험실에서 합성된 화학 물질인 dexpanthenol와 calcium pantothenate, 그리고 d-pantothenic acid로 시판되고 있다. 비타민 B5는 탄수화물과 지방의 분해 역할을 하며, 콜레스테롤 합성에 필수적으로 혈액 내 지방을 조절한다. 화

학 합성 공정으로 연간 약 6000t이 생산되는 calcium d-pantothenate와 연간 약 1000t이 생산되는 d-pantothenyl alcohol은 약 80%가 동물 사료로 사용되며, 그 외에 식품 및 의약품에 사용된다 (Hoffmann-La Roche, Fuji, and BASF). 이 공정은 화학 합성과 생물학적 효소 반응이 함께 사용되며, 이 생물학적 공정은 값비싸고 문제가 많은 d-l pantopactone의 라세미 혼합물의 광학 해상도 문제를 회피하는데 중요한 공정이다. 주로 곰팡이에서 분리된 효소인 lactohydrolase는 라세미 분해능의 핵심 효소이며, 이성질체를 쉽게 분리한다. 이 효소의 높은 활성은 *Gibberella, Cylindocarpon,* 및 *Fusarium*에서 보고되었으며, 특히 *Fusarium oxysporum*는 calcium alginate gel에 고정되어 90% 이상의 높은 전환율을 보여준다 (Kataoka et al, 1995). 최근에는 미생물 발효를 통한 d-pantothenic acid 또는 d-pantoic acid의 직접적인 생산을 위한 대사공학적 접근법이 이루어 졌다. 그 중 대표적으로 대장균인 *E.coli*의 유전적 재조합을 통해 약 66 g/L의 pantothenic acid의 생산량이 보고되었다 (Moriya et al, 1997).

2.2.5 비타민 B6

비타민 B6는 pyridoxine, pyridoxine 5′phosphate, pyridoxal, pyridoxal 5′phosphate (PLP), pyridoxamine and pyridoxamine 5′phosphate (PMP)로 구성된 수용성 비타민이다. PLP와 PMP는 두 가지 활성 조효소 형태의 비타민으로, 100 가지가 넘는 효소 반응에 관여한다. 비타민 B6는 주로 단백질 및 아미노산 대사에 관여하며, 혈액 네 호모시스테인 수치 유지 역할을 한다. 연간 약 2500t이 생산되는 비타민 B6는 오로지 화학 합성 공정으로 생산된다 (Takeda, Hoffman-La Roche, Fuji/Daiichi). *Flavobacterium sp*와 *Sinorhizobium meliloti*와 같은 일부 미생물들이 비타민 B6 생산을 위한 균주로 선정되어 약 20 mg/L 및 84 mg/L의 비타민 B6 생산에 성공했으나, 여전히 산업 규모에 적용하기에는 부족한 상황이다(Y. Tani, 1989). 그러나 대사 공학 및 시스템 생물 공학 기술의 발달에 따라 미생물을 이용한 비타민 B6의 생산연구는 꾸준히 이루어지고 있다 (Rosenberg et al, 2016).

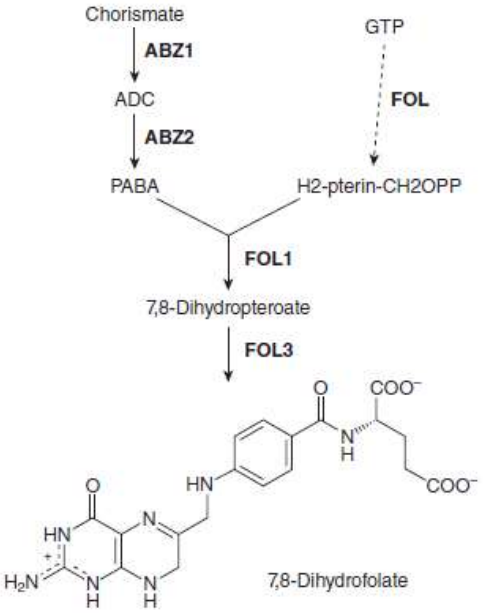
2.2.6. 비타민 B7

비타민 B7은 biotin으로 불리며, 광범위한 주요 세포 기능에 관여한다. 비타민 B7은 지방산 생산, 아미노산 및 지방 대사, 그리고 시트르산 주기에 중요 기능을 담당하며, 이산화탄소를 전달하고 혈당 수치를 조절한다. 비타민 B7은 화학 합성을 통해 연간 약 25t이 생산된다 (Hoffmann-La Roche, Tanable and Sumitomo). Biotin의 생물학적 생산을 위해 대사공학적 접근법이 이루어 졌는데, 그 예로 biotin 합성 대사를 증폭한 *S. marcescens*를 이용해 약 600 mg/L의 생산이 보고되었다 (Sakurai et al, 1995). 그러나 이는 산업적으로 적용하기에는 부족한 생산량이며, 이 외에 전통적인 화학 합성과 효소 반응을 결합하는 시도 역시 이루어지고 있다 (Hoshino et al, 2002).

2.2.7. 비타민 B9

비타민 B9은 엽산으로 알려져 있으며, 광범위한 다른 분자를 포함한 일반적인 총칭이다. 비타민 B9은 새로운 세포를 유지하고, DNA와 RNA 합성에 필수적이므로 임산부 및 유아에게 중

요하다. 또한 적혈구의 생산에 관여하여 빈혈 예방에 중요한 물질이다. 엽산은 2008년 기준 연간 약 2000t이 화학 공정으로 생산되며, 주로 동물 사료, 식품 보조제, 및 의약품으로 사용된다. 엽산의 생물학적 공정을 통한 생산 연구는 미생물과 식물에서 모두에서 이루어지고 있으며, 식물의 경우 이종 유전자의 발현을 통해 토마토와 같은 과일이나 쌀과 같은 곡식에서 엽산의 함유량이 약 100~140배 증가되었다 (Storozhenko et al, 2007). 미생물의 경우 *B. subtilis*의 대사 조절을 통해 야생형 대비 약 8배의 엽산 생산량을 증대시켰고, *Lactococcus lactis*의 세포 재조합을 통해 약 4배의, *Ketogulonigenium vulgare*의 엽산 생합성 대사의 증폭을 통해 약 8배의 엽산 생산량이 증대된 보고가 있다 (Wegkamp et al, 2007)(Cai et al, 2012).



<그림 3> *Ashbya gossypii*의 엽산 생합성 대사 경로. ABZ (1-2) = *p*aminobenzoic acid 생합성 유전자들; ADC = 4-amino 4-deoxychorismate; PABA = *p*-aminobenzoic acid; FOL (1-3) = folic acid 생합성 유전자들.

2.2.8. 비타민 B12

비타민 B12는 cobalamines라 불리는 코발트 성분을 포함하는 수용성 물질로, methylcobalamine과 5-deoxyadenosylcobalamine의 두 가지 활성 형태가 있다. 비타민 B12는 DNA 합성, 신경 기능, 및 적혈구 형성에 관여한다. 비타민 B12는 생물학적 공정을 통해 생산되며, *Pseudomonas*와 *Propionibacterium* 발효를 통해 연간 약 10t이 생산되어 의약품, 식품, 및 사료에 사용된다 (Rhône-Poulenc, Aventis). *Propionibacterium shermanii*의 경우 옥수수액으로부터 약 25 ~ 40 mg/L를, *Pseudomonas denitrificans*의 경우 사탕무로부터 약 150 mg/L의 비타민 B12를 생산한다 (Spalla et al, 1989). 이러한 자연 생산 유기체의 생산 효율을 증대시키기 위해 다양한 대사공학적 연구가 진행되었으며, 비타민의 생합성 경로 및 모델 유기체 *Bacillus megaterium*의 대사공학적 접근법 개발 및 적용으로 약 61% 이상의 생산 개선이 이루어 졌다 (Biedendieck et al, 2010).

2.2.9. 비타민 C

L-ascorbic acid로도 알려진 비타민 C는 인체에서 합성되지 않아 필수 식이 성분이다. 비타민 C는 산화 스트레스가 중요 원인인 특정 암, 심혈관 및 여러 질병에 중요한 항산화제로 작용하며, 콜라겐이나 특정 신경 전달 물질의 생합성에 중요한 역할을 한다. 비타민 C는 식품 및 사료용 항산화제, 의약품으로 사용되며, 연간 약 110,000t이 생산된다 (Hoffmann-La Roche, Dalry, Belvidere, Takeda, etc). 일반적으로 옥수수 또는 밀로부터 얻어진 전분은 화학 공정을 통해 소르비톨로 변환할 수 있다. 이 소르비톨은 일련의 생물 공정, 화학 공정 및 정제 공정을 통해 비타민 C로 변환된다. 이러한 변환 방법은 Reichstein 방법으로 불리우며, 총 7단계의 진행 과정이 있었으나, 생물 공정의 발달로 인해 이 공정이 매우 단순화 되었다. Reichstein 방법의 전분에서 2-keto-l-gluconic acid (2KLGA)으로의 전환까지 6단계가 진행되고, 이후 에놀화 또는 락톤화를 통해 l-ascorbic acid가 합성된다. 이 과정 중 2KLGA의 생산 공정이 미생물을 통한 생물 공정으로 대체 되었으며, 대표적으로 *Erwinia herbicola*에 *Corynebacterium* 유래의 유전자 도입을 통해 약 120 g/L의 2KLGA가 생산되며 (Saito et al, 1997), G. oxydans의 유전자 발현 조절을 통해 약 130 g/L의 2KLGA가 생산되었다 (Berry et al, 2005). 최근에는 l-ascorbic acid를 직접적으로 생산하기 위해 미세 조류를 활용한 연구가 진행되고 있다.

3. 향후 전망

그동안 다양한 화합물 산업을 주도해오던 화학 합성 공정은 시간의 흐름에 따라 생물 공정, 특히 미생물 공정으로 전환이 가속화 되고 있으며, 비타민 산업 역시 그 예외는 아니다. 현재에 와서 비타민 B2와 B12와 같은 비타민은 미생물에 의해 이미 독점적으로 생산되고 있으며, 비타민 C와 A는 화학 및 생물학적 결합 공정으로, 비타민 D, K, B3 및 B5는 화학 공정과 함께 효소 공정이 결합되어 생산되고 있다. 더불어 화학 합성에 의해 독점적으로 생산되고 있는 나머지 비타민들의 생물 공정으로의 전환을 위한 연구 역시 꾸준히 이루어지고 있다. 생명 공학 기술의 발달은 이러한 변화의 주된 원동력이며, 최신 산업적 성과뿐만 아니라 다양한 연구 출판물에서도 이러한 트렌드는 두드러지고 있다. 이러한 트렌드를 주도하는 생명 공학 기술 발달의 이면에는 유전자 공학, 단백질 공학, 대사 공학, 시스템 생물학, 플럭소믹스, 및 합성 생물학의 급격한 발전이 뒷받침 하고 있다. 이러한 기술의 발전은 비타민 산업에서 가까운 미래에 *S.cerevisiae*나 *E.coli*와 같은 플랫폼 미생물이 완벽한 비타민 생산 미생물 공장이 되는 가능성을 보여주며, 이는 우리가 모르지만 여전히 자연계에 존재하는 수많은 효소들의 탐색 및 합성 분자 생물학을 통한 새로운 대사회로의 개발을 통해 가능해 질 것이다. 또한 기존에 알 수 없었던 생체 대사를 예측하는 in silico 예측 시스템의 고질적인 문제였던 정보의 오류성은 플럭소믹스의 개발과 함께 빠르게 극복되어가고 있으며, 이를 통해 확보되는 방대한 양의 정보들은 시스템 생물학 및 생물 정보학의 발전에 따라 빠르고 효율적으로 분석되어지고 있다. 따라서 이러한 미래의 생명 공학 기술은 미생물을 효과적인 세포 공장으로 사용하여 보다 지속 가능하고 환경 친화적이며 경제적으로 경쟁력 있는 비타민 생산 시스템으로 이끌어 갈 것이다.

4. 참고문헌

1. Ma, T., Shi, B., Ye, Z., Li, X., Liu, M., Chen, Y., Xia, J., Nielsen, J., Deng, Z., Liu, T., (2019) 'Lipid engineering combined with systematic metabolic engineering of Saccharomyces cerevisiae for high-yield production of lycopene.' Metab. Eng., 52, pp. 134-142
2. Zhao, J.,Li, Q.,Sun, T.,Zhu, X.,Xu, H.,Tang, J.,Zhang, X.,Ma, Y., (2013) 'Engineering central metabolic modules of Escherichia coli for improving β-carotene production.' Metab. Eng., 17, pp. 42-50
3. Larroude M., Celinska, E., Back, A., Thomas, S., Nicaud, J.M., Ledesma-Amaro. R., (2018) 'A synthetic biology approach to transform Yarrowia lipolytica into a competitive biotechnological producer of β-carotene,' Biotechnol. Bioeng., 115, pp. 464-472
4. Cleiton M Souza 1, Tatjana M E Schwabe, Harald Pichler, Birgit Ploier, Erich Leitner, Xue Li Guan, Markus R Wenk, Isabelle Riezman, Howard Riezman, (2011) 'A stable yeast strain efficiently producing cholesterol instead of ergosterol is functional for tryptophan uptake, but not weak organic acid resistance', Metab Eng. Sep;13(5):555-69.
5. Shimizu S., (2008) 'Vitamins and related compounds: microbial production.' Biotechnology: Special Processes, Volume 10, 2nd edition, H.-J. Rehm and G. Reed (eds), Wiley-VCH, Weinheim, Germany.
6. He X,, Guo X,, Liu N., and Zhang B., (2007) 'Ergosterol production from molasses by genetically modifi ed Saccharomyces cerevisiae'., Appl Microbiol Biotechnol. 75, 55-60.
7. Valentin H.E., and Qi Q., (2005) 'Biotechnological production and application of vitamin E: current state and prospects'. Appl Microbiol Biotechnol, 68, 436-44.
8. Ogbonna J.C., (2009) 'Microbiological production of tocopherols: current state and prospects'. Appl Microbiol Biotechnol, 84, 217-25

b Qi Q,, Hao M, Ng W.O, Slater S.C, Baszis S.R. Weiss J.D, and Valentin H.E., (2005) 'Application of the Synechococcus nirA promoter to establish an inducible expression system for engineering the Synechocystis tocopherol pathway'. Appl Environ Microbiol, 71, 5678-84.

10. Taghuchi H, Shibata T, Duangmanee C, and Tani Y., (1989) 'Menaquinone-4 production by a sulfonamide-resistant mutant of Favobacterium sp 238-7'. Agric Biol Chem, 53, 3017-2
11. Kong M.K, and Lee P.C., (2011) 'Metabolic engineering of menaquinone-8 pathway of Escherichia coli as a microbial platform for vitamin K production'. Biotechnol Bioeng, 108, 1997-2002.
12. Goese M.G, Perkins P, and Sehyns G., (2006) Thiamin Production by Fermentation. US Patent Pub No US2006/0127993 A1.

13. Kato T., and Park E.Y., (2012) 'Ribofl avin production by Ashbya gossypii'. Biotechnol Lett, 34, 611-18.
14. Dmytruk K.V., Yatsyshyn V.Y, Sybirna N.O, Fedorovych D.V, and Sibirny A.A., (2011) 'Metabolic engineering and classic selection of the yeast Candida famata (Candida fl areri) for construction of strains with enhanced ribofl avin production'. Metab Eng, 13, 82-8.
15. Nagasawa T, and Yamada H., (1989) 'Microbial transformations of nitriles'. Trends Biotechnol, 153-8.
16. Kataoka M, Shimizu K, Sakamoto K, Yamada H and Shimizu S., (1995) 'Optical resolution of racemic pantolactone with a novel fungal enzyme, lactonohydrolase'. Appl Microbiol Biotechnol, 2292-4.
17. Moriya T, Hikichi Y, Moriya Y and Yamaguchi T., (1997) Process for Producing d-Pantoic acid and d-Pantothenic acid or Salts Thereof. WO1997010340.
18. Tani Y., (1989) 'Microbial production of vitamin B6 derivatives'. Biotechnology of Vitamins, Pigments and Growth Factors, Vandamme E.J. (ed.), Elsevier Applied Science, London, 221-30.
19. Rosenberg J, Ischebeck T, Commichau F.M., (2016) 'Vitamin B6 metabolism in microbes and approaches for fermentative production.' Biotechnol Adv. Jan-Feb 2017;35(1):31-40.
20. Sakurai N, Imai Y, Masuda M, Komatsubara S, and Tosa T., (1995) 'Further improvement of d-biotin production by a recombinant strain of Serratia marcescens'. Process Biochem, 30, 553-62.
21. Hoshino T.K, Ssakura A.F, Kiyasu T.F. and Nagahashi Y.F., (2002) Production of Biotin. United States Patent 6361978.
22. Storozhenko S, de Brouwer V, Volckaert M, Navarrete O, Blancquaert D, Zhang G.F, Lambert W and Van der Straeten D., (2007) 'Folate fortifi cation of rice by metabolic engineering'. Nat Biotechnol, 25, 1277-9.
23. Wegkamp A, Van Oorschot W. de Vos W.M. and Smid E.J., (2007) 'Characterization of the role of para-aminobenzoic acid biosynthesis in folate production by Lactococcus lactis'. Appl Environ Microbiol, 73, 2673-81.
24. Cai I, Yuan M.Q, Li Z.J, Chen J.C. and Chen G.Q (2012) 'Genetic engineering of Ketogulonigenium vulgare for enhanced production of 2-keto-l-gulonic acid'. J Biotechnol, 157, 320-5.
25. Spalla C, Grein A, Garofano I, and Ferni Q., (1989) 'Microbial production of vitamin B12'. Biotechnology of Vitamins, Pigments and Growth Factors, Vandamme, E.J. (ed.), Elsevier Applied Science, London, 257-84.
26. Biedendieck R, Malten M, Barg H, Bunk B, Martens J.H, Deery E, Leech H, Warren M.J. and Jahn D., (2010) 'Metabolic engineering of cobalamin (vitamin B12) production in Bacillus megaterium. Microb Biotechnol, 3, 24-37.
27. Saito Y, Ishii Y, Hayashi H, Imao Y, Akashi T, Yoshikawa K.N.Y, Soeda S,

Yoshida M, Niwa M, Hosoda J. and Shimomura K., (1997) 'Cloning of genes coding for l-sorbose and l-sorbosone dehydrogenases from Gluconobacter oxydans and microbial production of 2-keto-l-gulonate, a precursor of lascorbic acid, in a recombinant G. oxydans strain'. Appl Environ Microbiol, 63, 454-60.

28. Berry A, Lee C, Mayer A.F. and Shinjoh M (2005) Microbial Production of lAscorbic Acid. World Intellectual Property Organisation. Patent WO 2005/017172.