ISSN (Online) 2287-3406
Journal of Life Science **2023** Vol. 33. No. 7. 593~604 DOI : https://doi.org/10.5352/JLS.2023.33.7.593

- Review -

Development of Life Science and Biotechnology by Marine Microorganisms

Yongjoon Yoon[1,2†], Bohyun Yun[3†], Sungmin Hwang[3†] and Ki Hwan Moon[1,2*]

[1]*Department of Marine Bioscience and Environment, Korea Maritime & Ocean University, Busan 49112, Korea*
[2]*Laboratory of Marine Microbiology, Division of Convergence on Marine Science, Korea Maritime & Ocean University, Busan 49112, Korea*
[3]*Division of Practical Research, Honam National Institute of Biological Resources, Jeollanam-do, Mokpo-si 58762, Korea*

Received June 7, 2023 /Revised July 9, 2023 /Accepted July 13, 2023

The ocean accounts for over 70% of the Earth's surface and is a space of largely unexplored unknowns and opportunities. Korea is a peninsula surrounded by the sea on three sides, emphasizing the importance of marine research. The ocean has an extremely complex environment with immense biological diversity. In terms of microbiology, the marine environment has varying factors like extreme temperature, pressure, solar radiation, salt concentration, and pH, providing ecologically unique habitats. Due to this variety, marine organisms have very different phylogenetic classifications compared with terrestrial organisms. Although various microorganisms inhabit the ocean, studies on the diversity, isolation, and cultivation of marine microorganisms and the secondary metabolites they produce are still insufficient. Research on bioactive substances from marine microorganisms, which were rarely studied until the 1990s, has accelerated in terms of natural products from marine *Actinomycetes* since the 2000s. Since then, industries for bioplastic and biofuel production, carbon dioxide capture, probiotics, and pharmaceutical discovery and development of antibacterial, anticancer, antioxidant, and anti-inflammatory drugs using bacteria, archaea, and algae have significantly grown. In this review, we introduce current research findings and the latest trends in life science and biotechnology using marine microorganisms. Through this article, we hope to create consumer awareness of the importance of basic and applied research in various natural product-related discovery fields other than conventional pharmaceutical drug discovery. The article aims to suggest pathways that may boost research on the optimization and application of future marine-derived materials.

Key words : Bioactive substances, biofuel, bioplastics, marine microorganisms, probiotics

서 론

지구 표면의 70% 이상을 뒤덮고 있는 바다는 그 광활한 면적만큼 지구의 97%에 해당하는 물을 함유하고 있다[43]. 거대한 해양 환경은 중요한 생물 서식지 중 하나로 크기가 수 미터에 이르는 고래와 같은 거대 생물에서 마이크로미터에 지나지 않는 미생물에 이르기까지 다양한 생명체가 바다에서 발견되고 있다. 그 중 해양 미생물은 탄소, 질소, 인을 포함하는 화합물의 생지화학적 순환(biogeochemical cycles)을 담당하는 중요한 집단으로 해양 생태계를 구성하고 있다. 특히, 대기 중 이산화탄소의 증가에 의한 직간접적인 지구온난화 영향으로 해류의 순환, 영양 공급, 산소 함량 및 해양 산성화 정도에 따라 해양 미생물의 구성 집단 및 생지화학적 순환에 차질이 생기면 해양 생태계가 변화하고 이로 인하여 전지구적 기후 변화에까지 영향을 미칠 수 있다[18].

생태학적인 관점 이외에도 해양 생명공학의 주체로써 해양 미생물은 중요한 역할을 한다. 해양 미생물이 생산하는 독특한 대사산물과 특이한 생명 현상을 분자 수준에서 규명하여 고부가가치 바이오소재로 활용하려는 움직임은 일찍이 시작되었다. 전통적인 미생물학 연구는 외부 시료로부터 동정을 시작으로 생화학적 및 유전적 특성 연구로 이어진다. 미생물 동정을 위하여 코흐에 의하여 순수배양법이 개발되어 다른 종류의 미생물이 혼입되지 않는 상태에서 병원성을 나타내는 병원체만 분리하는 시험법으로 확립되었다[3]. 이를 통해 특정 미생물의 기능성 대사산물 합성 및 생리학적 연구가 가능하게 되었다. 하지만 미생물학 발전의 기틀을 마련한 순수 분리를 통한 연구방법은 10^7-10^9종으로 추정되는 전체 미생물 종류에 비해 극히 일부분의 미생물을 대상으로 연구할 수밖에 없었다[51]. 성장을 위한 고농도 기질 또는 특별한 영양성분 요구 미생물과 비성장속도(specific growth rate)가 낮

†**Authors contributed equally.**
***Corresponding author**
Tel : +82-51-410-4754, Fax : +82-51-404-4750
E-mail : khmoon@kmou.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

은 특성을 가지는 미생물 연구는 상대적으로 난이도가 높기 때문이다. 전통적인 미생물학 연구의 어려움은 차세대 염기서열 분석법 등 분자생물학적 연구방법의 발달로 환경에 존재하는 다양한 미생물의 종을 ribosomal RNA 유전자 서열을 기준으로 미생물 종류 및 미생물 군집 구조를 단기간에 상대적으로 저렴한 비용으로 해결할 수 있게 되었다[66]. 또한, 이용할 수 있는 유전체의 축적과 소프트웨어 개발로 인한 비교유전체학의 발전을 통해 수많은 미생물 생리 대사과정이 밝혀졌고 미생물 2차 대사산물 생합성 경로 지도가 완성되었다[37]. 더욱이 최근 합성생물학의 대두와 함께 AI (artificial intelligence) 알고리즘을 적용한 유용 미생물 대사산물 생합성 경로 조절 전략이 개발되어 산업적인 활용이 모색되고 있다[46].

전통적인 생화학적 연구와 함께 염기서열 기반의 최신 생물정보학적 연구를 통하여 해양 천연 화합물 분야에서 약 9,000종에 이르는 화합물이 의약품 개발을 위하여 연구되고 있는 가운데 연평균 12%의 증가율로 새로운 화합물이 끊임없이 연구되고 있다[23]. 한편, 유전체 획득 및 해독 기술의 발전과 더불어 전 세계적으로 1만 건이 넘는 해양생물의 유전자가 새롭게 등록되고 있다[17]. 이는 현재까지 해양바이오 분야를 이끌어온 해양천연물의 특허 증가율에 앞서고 있기 때문에 차후 의약품 원료 및 향장품 소재 생산과 관련하여 새로운 유전자의 출현을 기대할 수 있다. 또한 이러한 추세는 약 35%에 해당하는 인간 유래 유전자가 세계지식재산기구(WIPO)에 등록되어 있음에 반해, 현재 해양생물 유래 유전자는 2%에 불과해 앞으로 해양생물 유래 유전자 발굴 및 이를 활용한 신소재 합성이 활발해질 것으로 예상한다. 하지만 여전히 심해와 같이 접근이 여의치 않은 해양 환경에서의 미생물 시료 채취는 극복해야 할 문제로 이를 해결할 수 있다면 미지의 유용 미생물과 유전체를 획득할 수 있기 때문에 바다에서의 끊임없는 탐사가 계속해서 수행되어야 한다[55].

본 총설에서는 진화생물학적으로 분기된 3계(kingdom)인 박테리아, 고세균 그리고 진핵생물에 속하는 대표적인 해양 유래 미생물을 중심으로 그들이 생산하는 바이오매스 또는 이차 대사산물의 특성을 밝힌 연구에 대하여 소개하고 의약학 및 식품 등 바이오산업에 활용한 사례에 대하여 논의하여 해양 유래 미생물 자원의 중요성 및 해양 바이오 연구개발(research and development, R&D)의 방향성에 대해 제안하고자 한다.

해양 박테리아

항균물질(Anti-microbial agents)

항생제는 박테리아의 생장을 저해하거나 사멸시키는 활성을 가지는 항균 물질로, 박테리아의 감염 혹은 예방에 널리 사용되어 지금까지 인간의 안전에 큰 기여를 했다. 그러나 항생제의 오남용 사례가 늘어감에 따라 항생제에 내성을 갖는 박테리아가 출현하기 시작했고, 여러 항생제에 다중 내성을 갖는 다제내성균이 인간의 건강을 위협하고 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해 새로운 항균 활성 물질을 찾는 연구가 매우 중요하지만[2], 2000년대 이후 새로운 계열의 항생제는 거의 개발이 되지 않았기 때문에(Fig. 1), 다제내성균을 효과적으로 제어하기 위한 새로운 항균 물질에 대한 연구의 중요성은 더욱 높아지는 실정이다.

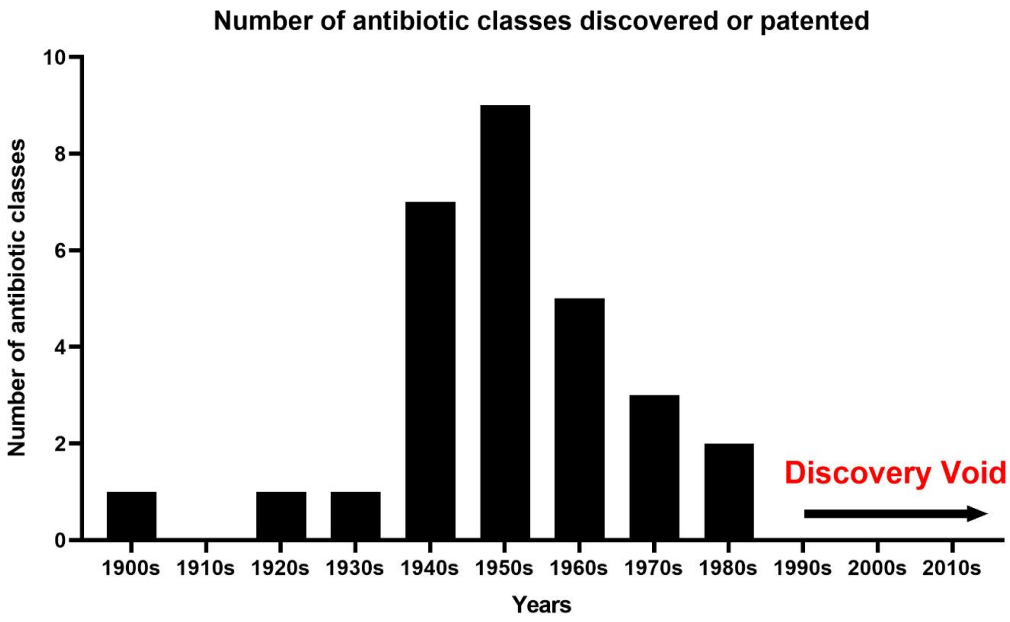

Fig. 1. Number of antibiotic classes discovered or patented (reproduced from [59]).

해양 박테리아는 해양 생태계 내에서 다양한 범위의 온도, 압력, 염도와 같은 극한 환경에서 서식한다. 이러한 이유로 육상 박테리아에 비해 해양 박테리아는 새로운 구조 또는 높은 생리활성을 가진 2차 대사산물을 생산할 가능성이 높다고 판단되어 여러 분야의 약물로 사용될 수 있는 해양 박테리아 유래 생리활성물질에 대한 연구가 지속적으로 진행되고 있고[36], 최근 다양한 항균 활성 물질이 해양 박테리아로부터 연구되고 있으며, thiomarinol, miuraenamide, lyngbyoic acid와 같은 물질이 효과적인 항균 활성을 띠는 대표적인 물질들이다(Table 1).

Thiomarinol은 *Alteromonas rava* SANK 73390에서 분리된 hybrid 항생제(Thiomarinol A-G)이며, pseudomonic acid 유사체와 dithiolopyrrolone (DTP)의 일종인 holothin으로 이루어져 있다[58]. 그람양성균과 그람음성균 모두 활성을 가질 뿐만 아니라 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)에 효과적인 활성을 가진다고 알려져 있다[45]. 최근 연구 결과에 따르면, thiomarinol이 isoleucyl-tRNA 합성효소를 억제할 뿐만 아니라 금속 chelator인 holothin에 의해 pseudomonic acid A로 이루어진 항생제인 mupirocin보다 isoleucyl-tRNA 합성 효소에 더 단단히 결합하는 것으로 알려졌다[30].

Miuraenamide는 *Paraliomyxa miuraensis* strain SMH-27-4에서 분리한 depsipeptide로, mitochondrial respiratory chain의 electron transfer system을 표적해 식물병원성 미생물인 *Pseudomonas capsici*의 성장을 강력하게 억제한다[28]. 현재 Miuraenamide A부터 F까지의 구조가 밝혀져 있으며, miuraenamide의 macrocyclic 구조와 β-methoxyacrylate의 일부분이 antimicrobial activity의 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[49].

Lyngbyoic acid는 *Lyngbya* cf. *majuscula*에서 분리한 cyclopropane을 함유한 지방산이다. 자연물에서 분리된 cyclopropane을 함유한 산의 아마이드는 antimalarial, antimicrobial, immunosuppressive, antiviral activity를 가져 현대 약물 개발의 핵심 원료로 주목받고 있으며, Lyngbyoic acid는 *Pseudomonas aeruginosa*의 quorum sensing 과정을 방해해 antibacterial activity를 가진다. 100 μM 이상의 농도에서는 N-acyl-homoserine lactone 수용체 단백질의 발현을 억제하여 wild-type 균주의 주요 독성인자의 발현을 감소시킨다는 연구 결과가 존재한다[35, 69].

비록 많은 종류의 항균 활성 물질들이 개발되고 있지만, 환경 내에 존재하는 모든 다제내성균을 제어하기에는 여전히 부족한 실정이다. 새로운 항균 활성 물질과 더불어 다제내성균을 제어할 수 있는 천연 물질에 대한 지속적인 연구와 개발이 필요할 것으로 판단된다.

항암물질(Anti-cancer agents)

암은 현대에서 가장 무서운 질병 중 하나이며, 발병률이 증가함에 따라 위험성이 더욱 확산되고 있다. 이러한 이유로 안전하고 효율적인 항암 치료 방법을 개발하는 것은 인류에게 굉장히 중요한 문제이다. 다양한 항암 치료 방법 중 천연물을 이용한 치료 방법은 비용이 저렴하고 부작용이 발생할 가능성이 낮기 때문에 항암 활성을 갖는 천연물을 개발하는데 의학계를 비롯한 과학계의 관심이 집중되고 있다[52]. 다양한 연구를 통해 macrolactin, flavonoid, marinactan 등의 물질이 해양 박테리아를 통해 분리되었으며(Table 1), 세포 실험과 마우스 모델을 이용한 *in vivo* 실험을 통해 항암 활성을 갖는 것을 입증했다.

Macrolactin은 해양성 *Bacillus* spp.에서 분리한 물질로, 현재까지 24개의 macrolactin이 분리되었으며, antibacterial, anti-cancer, anti-viral 활성을 가진다[38]. 이 중 macrolactin A는 인간의 암에서 가장 빈번한 유전자 돌연변이인 PI3K 신호전달과 세포 증식 및 생존에 관여하는 downstream 신호전달분자인 Akt의 활성을 억제해 항암 효과를 가진다고 알려져 있다[53]. 또한, macrolactin A는 암세포의 특징 중 하나인 혈관신생을 억제하는 것으로 알려져 있다[32].

Flavonoid는 생물 내에 널리 존재하는 polyphenolic 화합물로, 주로 과일, 채소와 같은 식물에서 추출해 사용한다. 하지만 식물은 세대 기간이 길고, flavonoid의 함량도 적어 상업적으로서의 가치가 떨어지고 있는 실정이다. 이로 인해 새로운 flavonoid 공급원에 대한 개발의 필요성이 대두

Table 1. Representative bioactive compounds from marine bacteria

Bioactive compound types	Bioactive compound name	Biosynthetic strain	Reference
Anti-microbial agents	Thiomarinol	*Alteromonas rava* SANK 73390	[58]
	Miuraenamide	*Paraliomyxa miuraensis* strain SMH-27-4	[28]
	Lyngbyoic acid	*Lyngbya* cf. *majuscule*	[35, 69]
Anti-cancer agents	Macrolactin	*Bacillus* spp.	[53]
	Flavonoid	*Streptomyces* sp. strain RMS518F	[56]
	Marinactan	*Flavobacterium uliginosum*	[63]
Anti-inflammatory agents	Microcolin A	*Lyngbya majuscule*	[33]
	Scytonemin	Cyanobacteria	[60]

되고 있다. 해양성 방선균인 *Streptomyces* sp. strain RMS 518F에서 분리된 flavonoid의 일종인 viscosine은 그람양성균인 *Staphylococcus aureus* ATCC6538-P와 *Bacillus cereus* ATCC11778, 그리고 효모인 *Saccharomyces cerevisiae* ATCC9080에 대해 antimicrobial activity를 가질 뿐만 아니라 결장암 세포주인 HCT-116과 간암 세포주인 Hep G2에 각각 유의한 활성을 보이는 것으로 확인되었다[56].

Marinactan은 *Flavobacterium uliginosum*에서 분리한 세포 외 다당류로 glucose와 mannose, fucose로 구성되어 있는 neutral heteroglycan이다. 마우스 모델에 일일 10-50 mg/kg 용량을 투여 시 종양세포의 생장을 75-95%를 억제하는 것으로 밝혀졌다. 시험관 내에서는 종양세포의 생장을 억제하지 않는 것으로, 이는 marinactan이 생체 내에서만 종양 억제 활성을 보임을 확인했다[63].

항염증물질(Anti-inflammatory agents)

염증은 감염, 조직 손상, 화학 물질 노출과 같은 다양한 요인에 의해 발생하는 신체 방어 기작 중 하나이며 급성과 만성 염증으로 나눌 수 있다. 급성 염증은 병원체와 같은 외인적 요인에 의해 나타난다. 발병이 빠르고 지속기간이 짧으며, 혈관 투과성의 변화로 인해 부종을 유발할 순 있지만, 신체에 그다지 위험성이 높진 않다. 하지만 조직 손상에 의해 방출되는 물질과 같은 다양한 내인적 요인에 의해 발생되는 만성 염증은 점진적으로 발병하고 급성 염증에 의해 더 오래 지속되는 것이 특징이다. 또한, 장기간 지속되는 조직의 손상으로 인해 비가역적인 장기 기능 장애를 일으킬 수 있다고 알려져 있다. 이는 노화 질병 감수성 및 인간의 기대 수명에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 존재하기 때문에 만성 염증 조절 및 항염증 활성을 갖는 생리활성물질 발굴에 관심이 높아지고 있는 추세이며[24, 61], 해양 박테리아에서 분리된 microcolin A, Scytonemin과 같은 물질들이 항염증 활성 효과가 있음이 입증되었다(Table 1).

Microcolin A는 *Lyngbya majuscula*에서 분리한 lipopeptide로[33] lipopolysaccharide (LPS)에 의해 염증 반응이 유도된 마우스 비장 세포의 B세포 증식을 억제하는 것을 확인했다. 또한, interleukin-2의 분비를 억제해 항체 생산 또한 감소하는 결과를 보여줬다[70]. 이러한 결과는 해당 물질이 항염증 활성을 가지고 있음을 시사한다.

Scytonemin은 일부 cyanobacteria에 의해 생성되는 황갈색을 띠는 지용성 2차 대사산물이다. 주로 자외선, 염분, 산화 스트레스, 고온과 같은 다양한 스트레스 요인이 scytonemin 생합성에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. Scytonemin은 2.0±0.1 μM의 농도에서 GST-cdc25C를 인산화하는 GST-*polo*-like kinase 1을 억제한다고 밝혀졌다. 또한, LPS에 의해 염증 반응이 유도된 인간의 단핵구를 사용한 실험에서 scytonemin에 노출된 단핵구는 어떠한 영향도 받지 않았다. 이러한 특성은 새로운 항염증제로 scytonemin을 활용할 수 있음을 시사한다[60].

해양 고세균

항산화제로서의 카로티노이드(carotenoids)

카로티노이드는 박테리아를 포함한 식물, 조류 및 효모에 의해 합성되는 isoprenoid 계열 색소로 생물의 색에 관여하는 한편, 광산화(photooxidation) 과정 중 발생하는 단일 분자의 산소나 과산화(peroxide) 라디칼을 제거하는 항산화제의 역할을 담당한다[27]. 카로티노이드는 탄소사슬의 길이 및 이중결합의 위치에 따라 phytoene, lycopene, β-carotene등과 같이 구분할 수 있다(Table 2). 이러한 carotenoid를 생성하는 해양 미생물은 높은 염 농도의 환경에서 서식하는 특징으로 인해 carotenoid 대량 생산 시 배양 배지에 사용되는 높은 염 농도 조건을 이용해 다른 미생물과의 오염을 방지할 수 있어 높은 연구 가치를 지니고 있다[39]. 그 중, C_{50} carotenoid로서 bacterioruberin과 그 전구체인 2-isopentenyl-3,4-dehydrorhodopsin, bis-anhydrobacterioruberin 및 mono-anhydrobacterioruberin은 해양 고세균이 생산하는 주요 산물이다. C_{50}는 대부분의 광합성 유기생물에 의해 생성되는 β-carotene과 같은 C_{40}보다 높은 산화 방지 능력을 보인다[54]. 이 특성은 컨주게이션 이중결합(conjugated double bond)의 숫자가 많을수록 산화 방지 능력이 향상됨을 뜻하며 이러한 carotenoid를 기능성 식품 및 의약학 분야에 적용하기 위하여 산업적으로 긴 사슬의 카로티노이드를 생산하는 공정을 개발하고 있다. 분자생물학과 유전학 도구를 활용한 유전자 결실 연구를 통하여 *Haloarcula japonica* JCM 7785T균주를 모델로 geranylgeranyl pyrophosphate으로부터 lycopene에서 bacterioruberin으로 전환하는데 필수적인 여러 유전자를 밝혀 마침내 bacterioruberin 생합성 경로의 지도를 완성할 수 있었다[68]. 이를 토대로 대사공학적인 기법을 적용한 미생물 공장으로 개발하려는 연구가 진행되고 있는 한편, 배지 조건 및 생산 조건 최적화를 통해서 향상된 수율의 카로티노이드 생산 연구가 이어지고 있다. 호염성 고세균은 고염분(20-25%, w/v)이 포함된 배지에서 최적 생장을 보이나 일시적으로 저염분(16% 미만, w/v) 배지로 전환함으로써 C_{50}의 합성을 촉진할 수 있고 세포 내 다량 축적을 유도할 수 있다[42]. 즉, 고농도 카로티노이드 생산을 위해서 두 단계의 공정으로 나누어 첫 번째 배지에서는 최적 염분을 제공하여 균체량을 최대로 늘이고, 두 번째 배지에서는 저염분 조건으로 맞추어 카로티노이드의 합성을 촉진하고 축적하는 전략을 사용한다. 선행 연구를 바탕으로 계속해서 C_{50} 카로티노이드 생산률을 높이기 위한 연구가 진행되어 식품 및 의약학 관련 생물 산업에 적용 가능한 기술 개발이 이어지고 있다.

Table 2. Representative carotenoids from archaea (Grivard et al., 2022 [22])

Number of carbons	Carotenoids types	Biosynthetic archaea
C_{40}	Astaxanthin ($C_{40}H_{52}O_4$)	*Haloferax alexandrinus*
	β-Carotene ($C_{40}H_{56}$)	*Haloarcula japonica, Halobacterium cutirubrum, Halorubrum chaoviator*
	Lycopene ($C_{40}H_{56}$)	*Haloarcula japonica, Haloferax alexandrines, Halorubrum chaoviator, Haloterrigena turkmenica*
	Phytoene ($C_{40}H_{64}$)	*Halobacterium cutirubrum, Haloferax alexandrines, Haloterrigena turkmenica*
C_{45}	Dihydroisopentenyl-dehydrorhodopin ($C_{45}H_{66}O$)	*Haloarcula japonica*
	2-Isopentenyl-3,4-dehydrorhodopin ($C_{45}H_{64}O$)	*Haloarcula japonica*
C_{50}	Bacterioruberin ($C_{50}H_{76}O_4$)	*Haloarcula japonica Halobacterium salinarium, Halococcus morrhuae, Halorubrum chaoviator, Haloterrigena turkmenica*
	Bisanhydrobacterioruberin ($C_{50}H_{72}O_2$)	*Haloarcula japonica Halobacterium salinarium Halococcus morrhuae Haloterrigena turkmenica*
	Haloxanthin ($C_{50}H_{74}O_4$)	*Haloferax alexandrinus*

바이오 플라스틱으로서의 polyhydroxyalkanoates

Polyhydroxyalkanoates (PHA)는 박테리아 및 고세균이 생장에 필요한 조건이 불균형일 때, 특히 과량의 탄소원 및 부족한 질소원의 배지 조성에서 탄소원이나 에너지원을 저장하는 비용해성 폴리머로써 미생물 내부에 만들어져 축적된다[9]. 150개 이상의 단량체로 구성될 수 있는 PHA는 지금까지 알려진 바이오 유래 물질 중에 가장 다양한 고분자 물질 중 하나이고, 이는 현재 지구온난화 문제를 해결하기 위한 탄소 중립의 관점에서 화석연료 기반의 고분자 물질 생산 시스템에서 미생물을 활용한 생산 체제로의 전환을 도모할 수 있는 가능성을 제시한다는 점에서 매우 흥미롭다. 더욱이 현재 무분별하게 사용중인 상업용 플라스틱은 환경 내에서 쉽게 분해되지 않아 미세플라스틱 또는 나노플라스틱의 형태로 환경에 잔류하고, 이렇게 잔류된 플라스틱은 먹이사슬을 통해 생물 체내에 축적되어 부정적인 영향을 끼칠 뿐 아니라 각종 오염물질이 미세플라스틱에 흡착되어 환경오염을 가속화시킬 수 있다[15]. 이러한 점에서 생분해가 가능한 PHA는 플라스틱의 폐해로부터 지구환경을 보존할 수 있는 중요한 미생물 유래 바이오 소재임을 알 수 있다.

현재 산업적인 PHA 생산은 주로 *Cupriavidus necator*, *Azohydromonas* 및 개량된 *E. coli*와 같은 박테리아에서 산업적인 PHA 생산이 이루어지고 있으나[10], 1972년 사해(Dead Sea)에서 분리된 *Haloarcula marismortui*에서 PHA 합성 및 생체 내 축적을 확인한 이후로 호염성 고세균에서의 PHA 생산에 관한 연구가 활발히 진행되었다[50]. 특히, 호염성 고세균인 *Haloferax mediterranei*는 가수분해 유청(whey) 추출물로부터 세포 건조 중량의 87.5%에 이를 만큼 고농도의 PHA를 생산할 수 있음이 확인되었다[41]. 더욱이 호염성 고세균으로부터 PHA 생산은 박테리아를 이용했을 때 보다 여러 가지 면에서 유리한 점이 존재한다. 첫째, 호염성 고세균의 최적 생장에 필요한 염 농도는 대부분의 박테리아 생장이 저해되는 15% (w/v) 이상이기 때문에 멸균 및 미생물 오염 방지를 위한 최소한의 장치로 생산 공정을 만들 수 있다. 또한, PHA생산의 50%가 미생물 생장에 필요한 탄소원 비용임을 감안하면, 바이오디젤 생산 후 정제되지 않은 글리세롤이나 다량의 페놀이 함유된 짜여진 올리브 부산물과 같은 다양한 식품 및 산업 폐기물을 탄소원으로 활용하여 호염성 고세균은 생장할 수 있어 경제적일 뿐만 아니라 친환경적인 미생물이다[34].

더욱이 박테리아 균체 내에 생산된 PHA는 물리/화학적인 방법을 사용하여 추출하는 공정이 필수 불가결한 반면, 호염성 고세균은 삼투압 스트레스, 즉 염 농도를 낮춰주는 것만으로도 세포를 터트려 내부의 PHA를 추출할

수 있기 때문에 비용 및 시간을 줄일 수 있는 장점을 가지고 있다. 호염성 고세균을 배양할 때 탄소원 및 기질을 달리 제공함으로써 다양한 종류의 PHA를 생산할 수 있다(Table 3). *Haloferax mediterranei*를 gamma-butyrolactone이 포함된 배지에서 배양하면 poly (3-hydroxybutyrate) (PHB)와 poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBHV) 그리고 poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate-co-4- hydroxybutyrate) (PHBHV4HB)가 합성된다[25]. 특히 PHBHV4HB는 뼈 재생을 위한 인공 혈관 및 치아 임플란트 형성 등 의학 분야에 응용 가능한 중요한 전구물체로써 비병원성인 호염성 고세균은 생산 균주로서의 가치가 높다.

미세조류(Microalgae)

일찍이 이산화탄소와 질산 화합물(NOx)을 포함한 온실가스의 지속적인 배출이 기후변화를 일으키는 여러 요인 중 하나로 지목되어 온실가스 배출을 줄이기 위하여 태양광이나 풍력과 같은 친환경 에너지원 활용 기술 개발이 이어져 왔다. 특히, 온실가스 배출의 상당 부분은 운송 부문에 기인하고 있기 때문에 기존의 석유/석탄 기반의 에너지에서 수소 및 전기에너지를 이용한 자동차 및 선박 생산으로 산업 시스템의 변화를 꾀했다[65]. 하지만 각 에너지원에 따른 새로운 설비 투자 및 원료 물질 확보 문제로 인하여 여전히 대부분의 운송 부문에서 사용되는 에너지는 기존의 화석 연료로 고착화되어 있다[5]. 바이오매스 기반 바이오연료는 기존 인프라와 공급망을 변경하지 않고도 액체연료를 현재 사용 중인 운송수단에 즉시 적용할 수 있기 때문에 가장 주목받고 있는 차세대 친환경 에너지원이다[29].

바이오 연료로 바이오 에탄올과 바이오 디젤이 현재 가장 대표적이다. 바이오 에탄올은 전통적으로 식물에서 유래한 당과 미생물 발효에 의해 생성되는 반면, 긴 사슬 지방산의 메틸 에스테르로 구성된 바이오디젤은 일반적으로 트라이아실글리세라이드(TGA)로 지칭되고 화석 연료의 디젤을 대체할 유망한 대안 물질이다. 콩과 기름야자의 식물 성분은 바이오디젤 생산에 일반적으로 사용되나, 식용작물로 에너지 생산에 대한 비판에 직면하여 식물의 비식용 부분과 농업의 부산물을 탄소원으로 사용하여 지질로 전환하는 미생물 발효공정이 연구의 주류가 되었다. *Rhodococcus*, *Streptomyces* 및 *Mycobacterium*유래 균주는 높은 성장률, 다양한 탄소 가용성 및 균주 개발을 위한 다양한 유전적 도구 존재와 같은 여러 장점에도 불구하고 박테리아는 TGA와 화학적으로 구별되는 폴리하이드록시부티레이트 및 폴리하이드록시발레이트와 같은 폴리하이드록시알카노에이트라는 이름의 고유한 폴리에스테르를 저장하기 때문에, 오일 생산에 적합하지 않다[7]. 이에 다량의 지질 생성 및 축적 미생물로서 조류, 특히 미세조류가 각광을 받고 있다.

미세조류는 서식지 주변의 무기물과 물 그리고 대기 중 이산화탄소를 포집하여 광합성을 통해 화학량론(stoichiometry)적으로 동량의 이산화탄소를 산소로 전환하면서 산업적으로 이용할 수 있는 고농도의 단백질과 지방산을 생성할 수 있기 때문에 온실가스 배출로 인한 기후변화를 타개할 방안으로 제시된 탄소중립에 부합하는 산업균주로 유망하다(Fig. 2). 미세조류도 육상 식물과 동일한 광합성 기작에 의해서 성장하지만, 광합성 효율 측면에서 육상 식물이 4% 이하인 반면 미세조류는 3-9%의 고효율을 보인다[13]. 이 점에 주목하여 이전부터 많은 연구가 진행되었는데, *Chlorella*와 *Spirulina*는 이산화탄소 농도가 각

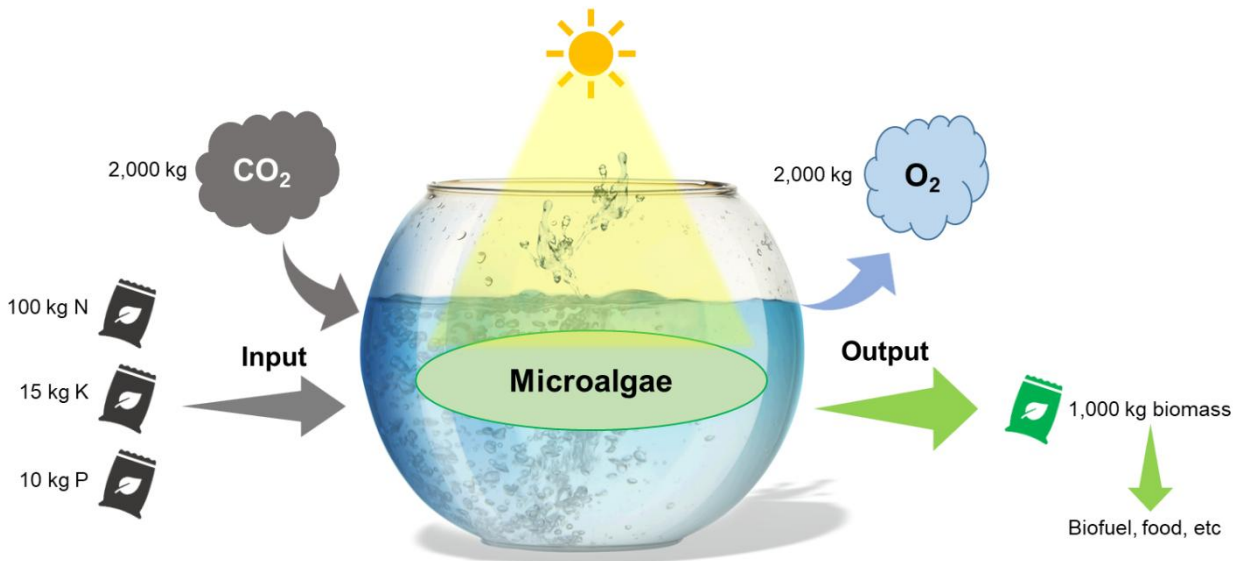

Fig. 2. Scheme of the microalgae-based sustainable production process (reproduced from [19]).

Table 3. Comparison of the production of PHA (data adopted from Mitra et al., 2020 [41])

Classification	Strain	Substrate	PHA types	PHA productive capacity (cell dry weight)	Fermentation conditions
Archaea	*Hfx. mediterranei*	Whey sugars, sodium valerate and γ-butyrolactone	P(3HB-co-21.8 mol% 3HV-co-5.1 mol% 4HB)	88%	10-L bioreactor
Archaea	*Hfx. mediterranei*	Crude glycerol	P(3HB-co-10 mol% 3HV)	76%	10-L bioreactor
Archaea	*Hfx. mediterranei*	Enzymatic hydrolysate of cheese whey	P(3HB-co-6 mol% 3HV)	73%	42-L bioreactor
Archaea	*Hfx. mediterranei*	Waste stillage	P(3HB-co-15.4 mol% 3HV)	71%	Shake flasks
Archaea	*Hfx. mediterranei*	25% pre-treated vinasse	P(3HB-co-12.36 mol% 3HV)	70%	Shake flasks
Archaea	*Hfx. mediterranei*	Crude glycerol phase and γ-butyrolactone	P(3HB-co-10.0 mol% 3HV-co-5.0 mol% 4HB)	68%	10-L bioreactor
Archaea	*Hfx. mediterranei*	50% pre-treated vinasse	P(3HB-co-14.09 mol% 3HV)	66%	Shake flasks
Archaea	*Hfx. mediterranei*	Waste stillage	P(3HB-co-17.9 mol% 3HV)	63%	Plug-flow reactor
Archaea	*Nnm. ajinwuensis*	Glucose	P(3HB-co-13.93 mol% 3HV)	61%	Repeated shake flasks
Bacteria	*H. halphila*	Cellobiose	PHB	91%	Shake flasks
Bacteria	*H. boliviensis*	Butyric acid and sodium acetate	PHB	88%	2-L fermentor
Bacteria	*H. halphila*	Glucose	PHB	82%	Shake flasks
Bacteria	*H. marina*	Glucose and 0.1% (w/v) valerate	P(3HB-co-12.8 mol% 3HV)	80%	Shake-flasks
Bacteria	*H. hydrothermalis*	Jatropha biodiesel byproduct	PHB	75%	Shake flasks
Bacteria	*H. hydrothermalis*	Jatropha biodiesel byproduct and 0.35% SDCLA	P(3HB-co-81 mol% 3HV)	73%	Shake flasks
Bacteria	*Paracoccus sp. LL1*	Corn stover hydrolysate	PHB	72%	5-L fermentor
Bacteria	*H. boliviensis*	Volatile fatty acid (VFA)	P(3HB-co-8.5 mol% 3HV)	70%	2-L bioreactor
Bacteria	*H. bluephagenesis TD01*	Glucose	PHB	70%	Open fed-batch and continuous
Bacteria	*H. campaniensis*	Mixed substrate similar to kitchen waste	PHB	70%	Open fed-continuous
Bacteria	*H. halphila*	Molasses	PHB	64%	Shake flasks
Bacteria	*H. halphila*	Spent coffee grounds	PHB	62%	Shake flasks
Bacteria	*Paracoccus sp. LL1*	Glucose	PHB	62%	Shake flasks
Bacteria	*H. marina*	Glucose	PHB	60%	Shake-flasks
Bacteria	*H. campisalis*	Maltose	P(3HB-co-3.6 mol% 3HV)	60%	Shake flasks

각 5~20%와 37.9%일 때 가장 활발한 이산화탄소 고정 능력을 보였다[11, 62]. 더욱이 *Nannochloropsis oculata*는 석탄 화력발전소에서 배출하는 연도 가스(flue gas)로부터 약 33%의 이산화탄소를 고정할 수 있음을 보여주었다[6]. 또한, 미세조류는 광합성을 통한 대기 중 이산화탄소 포집이라는 특징뿐만 아니라 염수 및 담수를 가리지 않음은 물론 폐수를 이용하여 성장할 수 있는 장점을 가지고 있다. 담수는 지구상에 모든 물의 3%에 지나지 않고 그중의 69%는 빙하 또는 지하수로 존재하여 인류가 사용할 수 있는 물은 굉장히 제한되어 있다[1]. 전체 물의 미량마저도 음수 및 식량을 위해 사용되기에 인류가 직접적으로 사용하지 않은 염수를 사용하려는 기술 개발이 끊이질 않고 있으며 이를 이용하여 미세조류의 생장 및 고부가가치 물질 생산에 사용하려는 연구가 진행 중이다. *Chlorella pyrenoidosa*를 사용한 연구에 의하면 0.5% (w/v) 이상에서의 염 농도에 의한 스트레스가 오히려 지방산 합성을 증가시켰다는 보고가 있었다. 또한, 연구자들은 *Chlorella*, *Chlorococcum*, *Desmodesmus*, *Scenedesmus* 및 *Monoraphidium*에 속하는 종은 담수 조류임에도 불구하고 염 농도를 줄이고 저항성을 나타내었고 최근 분리된 *Graesiella emersonii*는 각각 $MgCl_2$ (75 and 150 mM)와 NaCl (200 and 400 mM) 농도에서 성장이 향상됨을 보고하였다[14, 20]. 이런 연구를 바탕으로 환경에서 분리된 새로운 유용 미세조류의 특성을 연구함으로써 염분 스트레스에 저항성 기작을 밝히고 여러 생물공학 기법을 활용한 균주 개량을 통해 더 많은 양의 지방산을 생성하는 공정 개발을 도모할 수 있고 이로부터 고농도 바이오 디젤 생산을 기대할 수 있다.

프로바이오틱스(probiotics)로의 활용

식품에서 젖산을 생산하는 미생물을 사용하는 것은 인간의 건강을 유지하고 개선하는 오랜 역사를 가지고 있으며, 오랫동안 발효식품에서 이용되는 젖산을 생산하는 미생물은 프로바이오틱스로서, 인간의 건강을 유지하고 개선한다고 알려져 왔다[48]. 프로바이오틱스는 신진대사 및 면역기능을 포함하여 인체 건강증진 효과가 있으며, 제 2의 장기로 알려진 장내미생물에 유익한 효과를 준다고 알려져 있다[4, 12, 44]. 특히 인구의 고령화와 사회환경의 변화로 인한 건강한 고령화에 대한 관심이 높아짐에 따라 프로바이오틱스 시장이 커지고 있다[57]. 양식산업에서도 이와 유사하게 수생생물의 질병 발병률을 낮추고 항생제 남용을 줄이기 위해 프로바이오틱스를 적용하고 있다[26]. 프로바이오틱스는 '살아있는 형태로 적정량을 섭취하였을 때, 숙주의 건강에 유익한 역할을 하는 미생물'로 정의하였다[31]. 그러나 양식산업에서 사용되는 해양 프로바이오틱스는 해양동물과 주변 해양 환경에 동시에 영향을 주어야 하는 특수한 조건으로 인하여 기존의 프로바이오틱스 차별성이 있다[40, 64]. 식품에서 사용되는 프로바이오틱스의 경우 *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* 및 *Bifidobacterium* 속 미생물로 제한되어 사용되고 있다[8]. 해양 프로바이오틱스로 사용되거나 연구되고 있는 미생물은 Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria 및 효모를 포함한 다양한 미생물이 있다[16, 67]. 해양 프로바이오틱스는 생산성 증가, 병원성미생물 감염증 완화, 면역 증가 및 수질개선을 함으로써 양식업의 소득을 향상하는데 도움을 줄 수 있다[64]. Gao 등의 연구에서 프로바이오틱스가 병어의 소화율을 높여 생산성을 증가시키며[21], *Lacotobacillus rhamnosus*가 무지개 송어의 면역증진에 도움을 줄 수 있다고 보고되었다[47]. 그러나 양식산업에서 적용되는 해양 프로바이오틱스의 연구가 양식동물과 양식환경을 동시에 고려하는 연구가 미비하다. 해양 프로바이오틱스의 경우 미생물을 양식에 적용하였을 때, 어류와 양식환경에 모두 영향을 주기 때문에, 이들의 서로 간의 상호작용에 대한 더 폭넓은 연구가 진행되어야 할 것으로 판단된다.

결 언

1993년 생물다양성협약이 발효되고 2010년 나고야의정서가 채택됨으로써 생물 자원에 대한 국가의 주권적 권리를 인정하고 생물유전자원의 이용으로부터 발생하는 이익의 공정한 재분배 및 공평한 활용이 국제적 규제가 시작되었다. 이는 각 국가에 귀속된 생물은 생태학적 의미를 뛰어넘어 경제적으로 부가가치를 창출할 수 있는 중요한 자원으로 인식되어야 함을 의미한다. 나고야의정서는 연근해 및 연안 퇴적물 등 다양한 해양 환경 유래 생물도 포함하고 있다. 육상과는 다른 해양 환경에서 서식하면서 독특한 기능을 소유한 미생물을 대상으로 연구하기에 해양 유래 미생물 연구를 위하여 기존에 수행하던 생명공학기술을 그대로 적용하는 접근 방법과는 다른 방법이 필요하다. 하지만 해양 미생물 이용은 본질적으로 육상 환경 유래 미생물의 이용과 비교할 때 궁극적인 목적은 동일하다. 즉, 바이오 산업에 이용 가능한 해양 미생물 자원을 확보하고 기초 및 심화 연구를 통하여 유용 소재 물질을 발굴함으로써 의약, 농업, 식품 산업의 발전에 기여하는 것이다. 지금까지의 연구는 비교적 접근이 쉬운 해양 유래 미생물을 대상으로 진행되었다면, 앞으로 도전해야 할 환경은 지리적으로나 환경적으로 혹독한 높은 염도, 극단적인 온도, 고기압 조건에서 서식하는 해양 미생물을 분리하고 연구하여 미지의 생명 현상을 밝히고 인류가 당면한 기후, 에너지, 난치병 해결을 위한 단서를 찾는데 연구 목적을 두기를 제언한다.

감사의 글

이 논문은 한국연구재단 우수신진연구(NRF-2021R1C1C1004734) 및 국립호남권생물자원관(HNIBR202302113)의 지원을 받아 수행된 연구임. 영문 교정 및 원고 수정에 도움을 주신 Center for Excellence in Post-Harvest Technologies (CEPHT) at North Carolina Agricultural and Technical State University의 Dr. Yogini S. Jaiswal과 Dept. of Bioinformatics and Genomics at University of North Carolina at Chalotte의 Dr. Aaron M. Yerke에게 감사 인사를 전합니다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

1. Abd El-Malek, F., Rofeal, M., Zabed, H. M., Nizami, A. S., Rehan, M. and Qi, X. 2022. Microorganism-mediated algal biomass processing for clean products manufacturing: current status, challenges and future outlook. *Fuel* **311**, 122612.
2. Aiello, A. E. and Larson, E. 2003. Antibacterial cleaning and hygiene products as an emerging risk factor for antibiotic resistance in the community. *Lancet Infect. Dis*. **3**, 501-506.
3. Austin, B. 2017. The value of cultures to modern microbiology. *Antonie Van Leeuwenhoek* **110**, 1247-1256.
4. Banerjee, D., Hassarajani, S. A., Maity, B., Narayan, G., Bandyopadhyay, S. K. and Chattopadtyay, S. 2010. Comparative healing property of kombucha tea and black tea against indomethacin-induced gastric ulceration in mice: possible mechanism of action. *Food Funct.* **1**, 284-293.
5. Bentsen, N. S. and Møller, I. M. 2017. Solar energy conserved in biomass: sustainable bioenergy use and reduction of land use change. *Renew. Sustain. Energy Rev*. **71**, 954-958.
6. Cheng, J., Yang, Z., Huang, L., Hu, L., Xu, D., Zhou, J. and Cen, K. Improving growth rate of microalgae in a 1191 m^2 raceway pond to fix CO_2 from flue gas in a coal-fired power plant. *Bioresour. Technol.* **190**, 235-241.
7. Chintagunta, A. D., Zuccaro, G., Kumar, M., Kumar, S. P. J., Garlapati, V. K., Postemksy, P. D., Kumar, N. S. S., Chandel, A. K. and Simal-Gandara, J. 2021. Biodisel production from lingnocellulosic biomass using oleaginous microbes: prospect for integrated biofuel production. *Front. Microbiol.* **12**, 658284.
8. Choi, H. J. 2019. Recent advances on next-generation probiotics linked to the gut microbiome. *Food Sci. Ind.* **52**, 261-271.
9. Choi, S. Y., Cho, I. J., Lee, Y., Kim, Y. J., Kim, K. J. and Lee, S. Y. 2020. Microbial polyhydroxyalkanoates and nonnatural polyesters. *Adv. Mater.* **32**, e1907138.
10. Choi, S. Y., Rhie, M. N., Kim, H. T., Joo, J. C., Cho, I. J., Son, J., Jo, S. Y., Sohn, Y. J., Baritugo, K. A., Pyo, J., Lee, Y., Lee, S. Y. and Park, S. J. 2020. Metabolic engineering for the synthesis of polyesters: a 100-year journey from polyhydroxyalkanoates to non-natural microbial polyesters. *Metab. Eng.* **58**, 47-81.
11. de Morais, M. G. and Costa, J. A. 2007. Biofixation of carbon dioxide by *Spirulina* sp. and *Scenedesmus obliquus* cultivated in a three-stage serial tubular photobioreactor. *J. Biotechnol.* **129**, 439-445.
12. Dima, S. O., Panaitescu, D. M., Orban, C., Ghiurea, M., Doncea, S. M., Fierascu, R. C., Nistor, C. L., Alexandrescu, E., Nicolae, C, A., Trica, B., Moraru, A. and Oancea, F. 2017. Bacterial nanocellulose from side-streams of combucha beverages production: preparation and physical-chemical properties. *Polymers* **9**, 374.
13. Dismukes, G. C., Carrieri, D., Bennette, N., Ananyev, G. M. and Posewitz, M. C. 2008. Aquatic phototrophs: efficient alternatives to land-based crops for biofuels. *Curr. Opin. Biotechnol.* **19**, 235-240.
14. Do, J. M., Yeo, H. T., Suh, H. S. and Yoon, H. S. 2023. Effect of salt stress on the biomass productivity and potential bioenergy feedstock of *Braesiella emersonii* KNUA 204 isolated from Ullengdo Island, South Korea. *Front. Energy Res.* **11**, https://doi.org/10.3389/fenrg.2023.105685.
15. Du, S., Zhu, R., Cai, Y., Xu, N., Yap, P. S., Zhang, Y., He, Y. and Zhang, Y. 2021. Environmental fate and impacts of microplastics in aquatic ecosystems: a review. *RSC Adv.* **11**, 15762-15784.
16. Duan, Y., Zhang, Y., Dong, H., Wang, Y., Zheng, X. and Zhang, J. 2017. Effect of dietary *Clostridium butyricum* on growth, intestine health status and resistance to ammonia stress in Pacific white shrimp *Litopenaeus vannamei*. *Fish Shellfish Immunol.* **65**, 25-33
17. Duarte, C. M., Ngugi, D. K., Alam, I., Pearman, J., Kamau, A., Eguiluz, V. M., Gojobori, T., Acinas, S. G., Gasol, J. M., Bajic, V. and Irigoien, X. 2020. Sequencing effort dictates gene discovery in marine microbial metagenomes. *Environ. Microbiol.* **22**, 4589-4603.
18. Falkowski, P. G., Fenchel, T. and Delong, E. F. 2008. The microbial engines that drive Earth's biogeochemical cycles. *Science* **320**, 1034-1039.
19. Fernandez, F. G., Reis, A., Wijffels, R. H., Barbosa, M., Verdelho, V. and Llamas, B. 2021. The role of microalgae in the bioeconomy. *N. Biotechnol*. **61**, 99-107.
20. Figler, A., B-Béres, V., Donronoki, D., Márton, K., Nagy, S. A. and Bácsi, I. 2019. Salt tolerance and desalination abilities of nine common green microalgae isolates. *Water* **11**, 2527.
21. Gao, Q., Xiao, C., Min, M., Zhang, C., Peng, S. and Shi, Z. 2016. Effects of probiotics dietary supplementation on growth performance, innate immunity and digestive enzymes of silver pomfret, *Pampus argenteus*. *Indian J. Anim. Res.* **50**, https://doi.org/10.18805/ijar.9640.
22. Grivard, A., Goubet, I., Duarte Filho, L. M. S., Thiery,

V., Chevailer, S., de Oliveira-Junior, R. G., El Aouad, N., Guedes da Silva Almeida, J. R., Sitarek, P., Quintans-Junior, L. J., Grougnet, R., Agogue, H. and Picot, L. 2022. Archea carotenoids: natural pigments with unexplored innovate potential. *Mar. Drugs* **20**, 524.
23. Haque, N., Parveen, S., Tang, T., Wei, J. and Huang, Z. 2022. Marine natural products in clinical use. *Mar. Drugs* **20**, 528.
24. Hassan, M. S. A., Ahmed, E. M., El-Malah, A. A. and Kassab, A. E. 2002. Anti-inflammatory activity of pyridazinones: a review. *Arch. Pharm.* **355**, e2200067.
25. Hermann-Krauss, C., Koller, M., Muhr, A., Fasl, H., Stelzer, F. and Braunegg, G. 2013. Archaeal production of polyhydroxyalkanoate (PHA) co- and terpolyesters form biodiesel industry-derived by-products. *Archaea* **2013**, 129268.
26. Hoseinifar, S. H., Sun, Y. Z., Wang, A. and Zhou, Z. 2018. Probiotics as means of diseases control in aquaculture, a review of current knowledge and future perspective. *Front. Microbiol.* **9**, 2429.
27. Hou, X., Rivers, J., Leon, P., McQuinn, R. P. and Pogson, B. J. 2016. Synthesis and function of apocarotenoid signals in plants. *Trends Plant Sci*. **21**, 792-803.
28. Iizuka, T., Fudou, R., Jojima, Y., Ogawa, S., Yamanaka, S., Inukai, Y. and Ojika, M. 2006. Miuraenamides A and B, novel antimicrobial cyclic depsipeptides from a new slightly halophilic myxobacterium: taxonomy, production, and biological properties. *J. Antibiot.* **59**, 385-391.
29. Jeswani, H. K., Chilvers, A. and Azapagic, A. 2020. Environmental sustainability of biofuels: a review. *Proc. Math. Phys. Eng. Sci.* **476**, 20220351.
30. Johnson, R. A., Chan, A. N., Ward, R. D., McGlade, C. A., Hatfield, B. M., Peters, J. M. and Li, B. 2021. Inhibition of isoleucyl-tRNA syntetase by the hybrid antibiotic thiomarinol. *J. Am. Chem. Soc.* **143**, 12003-12013.
31. Joint, F. A. O. 2002. WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. *London, Ontario, Canada*. **30**.
32. Kang, Y., Regmi, S. C., Kim, M. Y., Banskota, S., Gautam, J., Kim, D. H. and Kim, J. A. 2015. Anti-angiogenic activity of macrolactin A and its succinyl derivative is mediated through inhibition of class I PI3K activity and its signaling. *Arch. Pharm. Res*. **38**, 249-260.
33. Koehn, F. E., McConnell, O. J., Longley, R. E., Sennett, S. H. and Reed, J. K. 1994. Analogues of the marine immunosuppressant microcolin A: preparation and biological activity. *J. Med. Chem.* **37**, 3181-3186.
34. Koller, M. and Obruča, S. 2002. Biotechnological production of polyhydroxyalkanoates from glycerol: a review. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* **42**, 102333.
35. Kwan, J. C., Meickle, T., Ladwa, D., Teplitski, M., Paul, V. and Luesch, H. 2011. Lyngbyoic acid, a "tagged" fatty acid from a marine cyanobacterium, disrupts quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol. Biosyst.* **7**, 1205-1216.
36. Li, C. Q., Ma, Q. Y., Gao, X. Z., Wang, X. and Zhang, B. L. 2021. Research progress in anti-inflammatory bioactive substances derived from marine microorganisms, sponge, algae, and corals. *Mar. Drugs* **19**, 572.
37. Lindroos, H. and Andersson, S. G. E. 2002. Visualizing metabolic pathways: comparative genomics and expression analysis. *Proc. IEEE* **90**, 1793-1802.
38. Lu, X. L., Xu, Q. Z., Liu, X. Y., Cao, X., Ni, K. Y. and Jiao, B. H. 2008. Marine drugs－macrolactins. *Chem. Biodivers*. **5**, 1669-1674.
39. Markou, G. and Nerantzis, E. 2013. Microalgae for high-value compounds and biofuels production: a review with focus on cultivation under stress conditions. *Biotechnol. Adv*. **31**, 1532-1542.
40. Merrifield, D. L., Dimitroglou, A., Foey, A., Davies, S. J., Baker, R. T. M., Bøgwald, J., Castex, M. and Ringø, E. 2010. The current status and future focus of probiotic and prebiotic applications for salmonids. *Aquaculture* **302**, 1-18.
41. Mitra, R., Xu, T., Xiang, H. and Han, J. 2020. Current developments on polyhydroxyalkanoates synthesis by using halophiles as a promising cell factory. *Microb. Cell Fact.* **19**, 86
42. Montero-Lobato, Z., Ramos-Merchante, A., Fuentes, J. L., Sayago, A., Fernandez-Recamales, A., Martinez-Espinosa, R. M., Vega, J. M., Vilchez, C. and Garbayo, I. 2018. Optimization of growth and carotenoid production by *Haloferax mediterranei* using response surface methodology. *Mar. Drugs* **16**, 372.
43. Morono, Y., Ito, M., Hoshino, T., Terada, T., Hori, T., Ikehara, M., D'Hondt, S. and Inagaki, F. 2020. Aerobic microbial life persists in oxic marine sediment as old as 101.5 million years. *Nat. Commun.* **11**, 3626.
44. Mullin, G. E. and Delzenne, N. M. 2014. The human gut microbiome and its role in obesity and the metabolic syndrome, pp. 71-105. In: Mullin, G. E., Cheskin, L. J. and Matarese, L. E. (eds.), *Integrative Weight management: A Guide for Clinicians*, Springer New York: New York, NY.
45. Murphy, A. C., Gao, S. S., Han, L. C., Carobene, S., Fukuda, D., Song, Z., Hothersall, J., Cox, R. J., Crosby, J., Crump, M. P., Thomas, C. M., Willis, C. L. and Simpson, T. J. 2014. Biosynthesis of thiomarinol A and related metabolites of *Pseudomonas* sp. SANK 73390. *Chem. Sci.* **5**, 397-402.
46. Nesbeth, D. N., Zaikin, A., Saka, Y., Romano, M. C., Giuraniuc, C. V., Kanakov, O. and Laptyeva, T. 2016. Synthetic biology routes to bio-artificial intelligence. *Essays Biochem.* **60**, 381-391.
47. Nikoskelainen, S., Ouwehand, A. C., Bylund, G., Salminen, S. and Lilius, E. M. 2003. Immune enhancement in rainbow trout (*Oncorhynchum mykiss*) by potential probiotic bacteria (*Lactobacillus rhamnosus*). *Fish Shellfish Immunol.* **15**, 443-452.
48. Oh, S. 2019. Lactobacillus acidophilus as a probiotics. *J. Dairy Sci. Biotechnol.* **37**, 155-166.
49. Ojika, M., Inukai, Y., Kito, Y., Hirata, M., Iizuka, T. and Fudou, R. 2008. Miuraenamides: antimicrobial cyclic dep-

sipeptides isolated from a rare and slightly halophilic myxobacterium. *Chem. Asian J.* **3**, 126-133.
50. Oren, A., Ginzburg, B. Z., Hochstein, L. I. and Volcani, B. E. 1990. *Haloarcula marismortui* (Volcani) sp. nov., nom. rev., an extremely halophilic bacterium from the Dead Sea. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **40**, 209-210.
51. Overmann, J., Abt, B. and Sikorski, J. 2017. Present and future of culturing bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* **71**, 711-730.
52. Rauf, A., Imran, M., Butt, M. S., Nadeem, M., Peters, D. G. and Mubarak, M. S. 2018. Resveratrol as an anti-cancer agent: a review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **58**, 1428-1447.
53. Regmi, S. C., Park, S. Y., Kim, S. J., Banskota, S., Shah, S., Kim, D. H. and Kim. J. A. 2015. The anti-tumor activity of succinyl macrolactin A is mediated through the beta-catenin destruction comoplex via the suppression of tankyrase and PI3K/Akt. *PLoS One* **10**, e0141753.
54. Saito, T., Miyabe, Y., Ide, H. and Yamamoto, O. 1997. Hydroxyl radical scavenging ability of bacterioruberin. *Radiat. Phys. Chem.* **50**, 267-269.
55. Sanz-Saez, I., Salazar, G., Sanchez, P., Lara, E., Royo-Llonch, M., Sa, E. L., Lucena, T., Pujalte, M. J., Vaque, D., Duarte, C. M., Gasol, J. M., Pedros-Alio, C., Sanchez, O. and Acinas, S. G. 2020. Diversity and distribution of marine heterotrophic bacteria from a large culture collection. *BMC Microbiol.* **20**, 207.
56. Selim, R. M., Shaaban, M., Hamdy, A. A., Abou Zeid, A. A. and Ata, A. 2019. Visconsine: a new microbial flavonoid from marine-derived *Streptomyces* sp. RMS518F. *Vietnam J. Chem.* **57**, 288-295.
57. Seo, Y., Yoon, Y. and Kim, S. 2019. Functionality and safety of probiotics, *J. Milk Sci. Biotechnol.* **37**, 94-101.
58. Shiozawa, H., Kagasaki, T., Kinoshita, T., Haruyama, H., Domon, H., Utsui, Y., Kodama, K. and Takahashi, S. 1993. Thiomarinol, a new hybrid antimicrobial antibiotic produced by a marine bacterium. *J. Antibiot.* **46**, 1834-1842.
59. Silver, L. L. 2011. Challenges of antibacterial discovery. *Clin. Microbiol. Rev.* **24**, 71-109.
60. Stevenson, C. S., Capper, E. A., Roshak, A. K., Marquez, B., Eichman, C., Jackson, J. R., Mattern, M., Gerwick, W. H., Jacobs, R. S. and Marshall, L. A. 2002. The identification and characterization of the marine natural product scytonemin as a novel antiproliferative pharmacophore. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **303**, 858-866.
61. Suzuki, K. 2019. Chronic inflammation as an immunological abnormality and effectiveness of exercise. *Biomolecules* **9**, 223.
62. Tang, D., Han, W., Li, P., Miao, X. and Zhong, J. 2011. CO_2 biofixation and fatty acid composition of *Scenedesmus obliquus* and *Chlorella pyrenoidosa* in response to different CO_2 levels. *Bioresour. Technol.* **102**, 3071-3076.
63. Umezawa, H., Okami, Y., Kurasawa, S., Ohnuki, T., Ishizuka, M., Takeuchi, T., Shiio, T. and Yugari, Y. 1983. Marinactan, antitumor polysaccharide produced by marine bacteria. *J. Antibiot.* **36**, 471-477.
64. Wang, A., Ran, C., Wang, Y., Zhang, Z., Ding, Q., Yang, Y., Olsen, R. E., Ringo, R., Bindelle, J. and Zhou, Z. 2019. Use of probiotics in aquaculture of China- a review of the past decade. *Fish Shellfish Immunol.* **86**, 734-755.
65. Welsby, D., Price, J., Pye, S. and Ekins, P. 2021. Unextractable fossil fuels in a 1.5℃ world. *Nature* **597**, 230-234.
66. Woo, P. C., Lau, S. K., Teng, J. L., Tse, H. and Yuen, K. Y. 2008. Then and now: use of 16S rDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories. *Clin. Microbiol. Infect.* **14**, 908-934.
67. Wu, D. X., Zhao, S. M., Peng, N., Xu, C. P., Wang, J. and Liang, Y. X. 2016. Effects of a probiotic (*Bacillus subtilis* FY99-01) on the bacterial community structure and composition of shrimp (*Litopenaeus vannamei*, Boone) culture water assessed by denaturing gradient gel electrophoresis and high-throughput sequencing. *Aquac. Res.* **47**, 857-869.
68. Yang, Y., Yatsunami, R., Ando, A., Miyoko, N., Fukui, T., Takaichi, S. and Nakamura, S. 2015. Complete biosynthetic pathway of the C_{50} carotenoid bacterioruberin from lycopene in the extremely halophilic archaeon *Haloarcula japonica*. *J. Bacteriol.* **197**, 1614-1623.
69. Ye, N., Chen, H., Wold, E. A., Shi, P. Y. and Zhou, J. 2016. Therapeutic potential of spirooxindoles as antiviral agents. *ACS Infect. Dis.* **2**, 382-392.
70. Zhang, L. H., Longley, R. E. and Koehn, F. E. 1997. Antiproliferative and immunosuppressive properties of microcolin A, a marine-derived lipopeptide. *Life Sci.* **60**, 751-762.

초록 : 해양 미생물을 활용한 생명과학 및 생명공학 기술 개발

윤용준[1,2†] · 윤보현[3†] · 황성민[3†] · 문기환[1,2*]

([1]한국해양대학교 일반대학원 해양생명환경학과, [2]한국해양대학교 해양과학융합학부 해양생물공학전공 해양미생물학실험실, [3]국립호남권생물자원관 실용화연구부)

바다는 지구 표면의 70% 이상을 차지하고 있으며, 그 자체가 대부분 탐사되지 않은 미지와 기회의 공간으로 제시되고 있다. 특히, 우리나라는 삼면이 바다로 둘러싸인 반도로 해양 연구의 중요성이 강조되고 있다. 매우 복잡하고 다양한 환경을 가지고 있는 해양은 막대한 생물학적 다양성을 보이고 있으며 미생물학적 측면에서도 해양 환경은 다양하고 극단적인 온도, 압력, 일사량, 염분, pH 등을 가지고 있어 생태학적으로 특이한 서식처를 제공한다. 이로 인해 육상과는 달리 계통분류학적으로 매우 다르며, 다양한 미생물들이 서식하나 그 다양성, 분리, 배양 그리고 이들이 생산해 내는 2차 대사산물 등에 대한 연구는 아직도 미진한 상황이다. 1990년대까지도 거의 연구되지 않던 해양 환경 자생 미생물의 생리활성물질에 대한 연구는 2000년대 들어 해양 방선균이 생산해 내는 천연물에 대한 연구가 가속화 되기 시작했다. 이후, 박테리아, 고세균, 조류 등을 활용한 항균제, 항암제, 항산화제, 항염증제 등과 같은 의약품 개발 분야 뿐만 아니라 및 바이오 플라스틱 생산, 바이오 연료 생산, 이산화탄소 포집, 생균제 발굴 및 개발 등의 다양한 산업 분야에서 해양 미생물을 활용한 연구가 가속화 되고 있는 실정이다. 본 총설에서는 해양미생물을 활용한 생명과학 및 생명공학 기술 분야의 연구 성과 및 최신 동향을 소개하고자 한다. 이를 통해 독자들이 의약소재 개발 외 제반 천연물 관련 분야의 기반 및 응용 연구의 중요성을 인식하고 미래 해양 유래 소재를 이용한 바이오 연구 개발의 최적화 및 실용화 연구에 적극 도움이 되길 기대한다.