

장내 미생물과 인체 건강에 관한 이야기

A Story for the Intestinal Microbiota for Human Health

이 주 훈

Ju-Hoon Lee

경희대학교 식품생명공학과 및 생명공학원
Department of Food Science and Biotechnology
Graduate School of Biotechnology, Kyung Hee University

1. 서론

사람은 평생을 살면서 미생물과 같이 평생을 같이 생활한다는 사실은 근래에 이르러 알려졌는데, 과거에는 과학적 지식의 부족으로 잘 알려져 있지 않았으나 근대 과학문명의 발전에 따라서 현재는 인체내 미생물 군총(특히 장내균총)이 사람의 건강에 많은 영향을 끼친다는 사실이 많이 알려져 있다. 그렇다면 이러한 미생물들은 어디로부터 어떻게 오는지에 대한 궁금증이 생기게 마련이다. 또한 이렇게 공생관계를 통하여 과연 사람이 무엇을 얻게 되는지에 대한 궁금증도 크다고 생각한다. 이러한 호기심들을 자극하고자 본 글에서는 과학적 사실에 입각하여 어렵게 설명하기 보다는 좀더 친숙하고 이해하기 쉬운 내용으로 설명하고자 한다.

2. 인체 장내미생물의 전달 과정 및 형성의 이해

처음 난자와 정자가 수정되어 수정체를 거쳐 하나의 독립된 개체로 성장해 나가는 과정들은 여전히 드라마틱하고 환상적인 사실이지만 과연 이러한 단계에서 미생물이 개입할 여지가 있을까? 현재까지의 과학적 지식을 미루어 볼 때, 엄마의 뱃속에서 자라는 태아의 경우 특별한 경우를 제외하고 일반적으로 양수안에서 성장하면서 거의 무균 상태로 자란다는 사실은 어느정도 알려져 있다. 그렇다면 여전히 사람이 언제쯤 인체내 미생물과 처음 조우하는 것일까 하는 궁금증은 풀리지 않는다. 최근의 연구 논문들에 의하면 태아가 출생할 당시 태아가 엄마의 질내를 통과하면서 질분비물을 먹게 되는데 그때 질내의 유산균들이 태아의 장내쪽으로 유입된다는 주장이 있어 왔다. 또한 영아가 모유를 수유할 때 엄마의 유선에서 모유와

Corresponding Author: Ju-Hoon Lee
Department of Food Science and Biotechnology, Kyung Hee University,
yongin 446-701, Republic of Korea
Tel: +82-31-201-3483
Fax: +82-31-204-8116
E-mail: juhlee@khu.ac.kr

함께 유선내 유산균들을 섭취하면서 영아의 초기 장내균총이 형성된다는 보고도 있었다. 이러한 내용을 과학적으로 설명하고자 태아의 장내 균총의 종류와 엄마의 질내 및 유선내 균총을 비교분석하여 보니 대부분 동일한 균총의 구성을 가지고 있다는 흥미로운 사실이 보고 되었다. 이러한 결과는 앞서 제기한 미생물의 섭취경로를 증명하는 결과이므로 어느정도 사실로 받아들여지게 되었다.

3. 초기장내균총의 형성이 영아 건강에 미치는 영향

그렇다면 이렇게 습득한 유산균들은 과연 영아에게 어떤 영향을 미치는 것일까? 이제 갓 태어난 영아들은 자체적인 면역방어시스템이 부족한 것으로 알려져 있어서 병원성균들에 의한 감염에 약한 것으로 알려져 있다. 재미있게도 최근의 영아 장내균총에 대한 메타지노믹스(Metagenomics) 분석결과를 보면 첫 인체내 균들은 대장균이 잠시 우위를 점하다가 엄마에게서 전해진 유산균(특히 비피더스)는 장내 및 몸 곳곳에 빠르게 자리 잡아 대장균뿐만 아니라 외부로부터 들어오는 병원성균을 즉시 억제한다. 또한 이러한 비피더스의 증식을 돕기 위해서 엄마로부터 섭취하는 모유에는 모유올리고당(Human milk oligosaccharides, HMO)이 다량 함유되어 있어서 특이적으로 유산균 중 비피더스의 생장을 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 또한 최근에 영아의 장내에서 우점종에 해당하는 비피더스의 일종인 *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*의 전체 유전체 염기서열분석에 따르면 HMO에 대한 뛰어난 분해능 및 이용능력을 보여주는 것으로 보아 앞의 내용을 뒷받침해준다. 따라서 생후 1-2주일 내 비피더스는 가장 우월한 장내균총을 점하면서 영아의 면역방어능력을 대신해준다가 영아가 자라게 되면서 그 사이 자체적인 초기 면역 시스템을 형성하게 된다. 이러한 현상은 영아가 세상에 태어나 살아가기 위해서 필요한 영양분 및 자체 방어 시스템 등을 모두 엄마에게서 부여받는다라는 재미있는 연구결과이며 이러

한 것을 비추어보아 좀더 확대해보면 엄마의 모성애가 심리학적인 면에서만 도출되는 것이 아니라 생리학적으로도 깊은 연관을 갖는다라는 재미있는 주장도 나오고 있다. 과학을 연구하면서 이러한 사실들을 접할 때 참 자연은 항상 신기하구나 하는 생각을 항상 갖게 된다.

4. 식이습관의 변화에 따른 장내균총의 변화 및 비피더스의 기능성

그러나 영아는 식생활이 모유로부터 이유식 그리고 성인식으로 바뀌면서 급격하게 장내균총의 종류가 변화하게 된다. 특히 모유의 섭취가 중지된 후 그동안 영아를 보호해왔던 비피더스를 포함하는 유산균의 수가 급격히 줄어들게 되고 다른 그람음성균 및 장내유해균들이 서서히 증가하게 된다. 건강한 청소년의 경우 여전히 어느정도 장내유용균이 우세하나 건강한 성인의 장내에는 장내유용균과 장내유해균이 균형을 이루어 항상성을 유지하게 된다. 그러나 노년이 될 경우에는 이러한 균형이 점차 깨지게 되면서 장내의 유해균이 더욱 자라게 되는 환경으로 변화된다. 따라서 이러한 장내균총의 균형을 효과적으로 유지하고 이를 통해 건강을 유지하기 위해서는 부족한 비피더스 등의 유용균을 인위적으로 보충할 필요가 있다. 이러한 사실은 재미있게도 100여 년 전에 이미 주장되었는데, 장내유산균의 긍정적인 기능성을 주장했던 러시아 내과의사이자 미생물학자였던 Elie Metchnikoff는 그의 저서 “The Prolongation of Life”에서 유산균의 지속적인 섭취는 인간의 수명을 증가할 수 있다는 주장을 하였다. 현재까지도 이러한 주장은 어느정도 받아들여지고 있으며 이러한 이론적 배경을 바탕으로 유산균 및 비피더스의 산업적 이용은 날로 증가하고 있다.

5. 상업용 비피더스의 문제점

그러나 최근의 비피더스에 대한 임상연구결과

들은 비피더스의 인위적인 섭취가 장내균총의 정상작용에 있어서 크게 도움이 되지 못한다는 역설적인 결과를 발표하였다. 이러한 연구결과는 현재 시판되고 있는 다양한 발효유제품들의 섭취를 통하여 체내로 유입되는 비피더스가 실제 사람의 장내에서 생존하지 못하거나 정착하지 못하여 정상작용에 대한 효과가 기대에 미치지 못한다는 것을 의미한다. 또한 대표적인 상업용 비피더스인 *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*의 경구투여를 통한 장내균총의 변화를 메타지노믹스적인 기법으로 연구한 결과를 보면 외부에서 인위적으로 경구투여된 비피더스가 실제로 여러 고비를 넘겨 장내까지 살아 도달한다 하여도 우리가 일반적으로 생각하는 것과는 달리 장내균총을 획기적으로 유익한 방향으로 변화하지 못하는 결과를 보여주었다. 이러한 상업용 비피더스의 문제점들은 단순히 비피더스를 장내까지 도달시켜 해로운 장내유해균들을 제어함으로써 장내건강을 유지한다는 보편적인 관념을 깨뜨리는 새로운 연구결과여서 파장이 있었다. 따라서 최근에 이러한 문제들의 원인을 알아보기로 장내에서 갓 분리된 비피더스와 수십년간 상업적으로 사용된 상업용 비피더스의 비교를 위한 미생물유전체학적인 접근방법이 사용되었다.

6. 장내환경에 따른 비피더스의 적응 및 생존

인체의 장내에는 상당히 복잡한 1000여 종 이상의 미생물균총이 서식하고 있으며 인체에 다양한 영향을 미치고 있다. 최근에 재미있는 장내균총 연구결과 중 장내균총의 조성이 인체의 비만에 직간접적으로 관련되어 있다는 연구결과가 네이처지에 발표된 적도 있다. 따라서 우리가 섭취하는 상업용 비피더스가 제대로 생존할 수 있는지 이해하기 위해서는 장내환경을 우선적으로 이해하는 것이 중요하다. 사람은 다양한 식품을 통해서 에너지를 얻게 되는데 소화되기 쉬운 단당류 등은 모두 인체내로 빠르게 분해 흡수되

어 소비되나 인체내 분해효소가 없는 올리고당이나 식이섬유 등은 장내로 유입이 된다. 따라서 이러한 난소화성 당류들은 장내 미생물들에 의해서 일반적으로 분해되어 이용되게 된다. 이것은 올리고당이나 식이섬유가 장내균총의 주요한 에너지원임을 암시하는 것이다. 그러나 상업적으로 배양되는 비피더스의 경우에는 값싸고 단순한 배지조건에서 일정기간 항온배양되므로 이러한 올리고당이나 식이섬유에 대한 이용능력이 필요가 없다. 앞서 언급한 장내비피더스와 상업용비피더스의 비교유전체연구결과는 이러한 서식환경의 차이를 그대로 보여주었다. 장내비피더스는 다양한 난분해성 올리고당이나 식이섬유를 효과적으로 이용할 수 있는 수많은 분해효소를 유전체에 보유하고 있는 반면에 오랫동안 산업적인 배양조건에서 적응된 상업용 비피더스는 단당류를 주로 이용하는 유전자들이 주를 이루고 있다. 여기서 흥미를 끄는 사실은 장내비피더스가 가지고 있는 다양한 올리고당 및 식이섬유 분해 효소 관련 유전자들이 상업용비피더스에서는 소실되었다는 사실이다. 따라서 이러한 사실은 상업용 비피더스가 장내까지 도달한다 하더라도 이용할 수 있는 에너지원이 없으므로 생존하지 못한다는 것을 입증하는 것이다. 이와 더불어 장내에서는 다양한 토양유래 채소의 섭취 및 식수 등으로부터 극소량의 비소(Arsenic)가 섭취되어 장내에 축적되게 되는데 따라서 최근의 장내미생물의 유전체분석을 보면 대부분의 장내미생물들은 이러한 비소에 대해서 내성유전자를 보유하고 있음이 입증되었다. 그러나 상업용 비피더스 발효조건에 있어서는 비소가 존재하고 있지 않으므로 상업용 비피더스 유전체내에는 비소내성유전자가 존재하지 않는다. 따라서 비소내성이 없는 상업용 비피더스는 장내환경에서 생존하지 못하게 되는 결과를 초래한다. 또한 각 개인의 장내균총은 너무도 다양하고 복잡하며 앞서 언급한 난소화성 에너지원의 이용도나 비소에 대한 내성정도가 모두 다를 수 있으



므로 몇가지 선발전된 비피더스의 상업화는 모든 개인의 최적화된 장내정착관련 요구조건을 충족시키지 못하며 이러한 것은 실제로 불가능하다는 주장이 제기되어져 왔다. 이러한 다양한 연구결과들은 우리가 지금까지 당연하다고 여겨졌던 일반적인 선입견을 무너트리는 연구결과여서 흥미를 끌었다.

7. 새로운 개념의 비피더스 및 장내균총 탐구

그러나 반드시 이러한 장내유용균이 꼭 살아 있어야만 장내 건강에 도움이 되는 것일까? 최근의 다양한 연구결과들은 비피더스의 DNA 및 세포벽 성분 등은 균체가 죽었다 하더라도 여러 가지 면역체계를 자극할 수 있는 항원으로써 작용하여 우리 장내의 면역체계를 강화해줄 수 있는 것으로 여겨진다. 그러나 여전히 장내균총의 균형을 통한 건강유지라는 문제에 있어서는 답이 되지 못하는 것이 현실이다. 그렇다면 이러한 문제점을 해결할 방법은 없을까? 만약 우리가 아직도 여전히 풀지 못하는 장내환경 및 사람과 장내균총과의 상호작용관계를 모두 이해하고 있다면 그리 어려운 문제가 아닐 것이다. 그러나 현재의 과학수준으로써는 여전히 이러한 문제점을 풀지 못하고 있다. 아마도 이러한 문제점을 가장 쉽게 푸는 방법은 본인의 장내균총 중 유용균들을 분리하여 장내환경과 가장 가까운 조건에서 배양한 후 직접 섭취하는 것이 최선의 방법일 것 같다. 이러한 주장은 향후 과학문명이 더욱 발전되었을 경우에 젊고 건강한 시기에 장내균총 중 본인의 유용장내미생물을 분리보관하다가 노년이 되어 장내균총의 균형이 깨졌을 경우에 분리보관된 유용균을 장내환경과 동일한 환경에서 배양한 후 다시 사용하여 젊고 건강했던 장내환경으로 유도하는 Fecal Microbiota Transplantation (FMT) 방법을 통하여 구현될 수 있을 것으로 생각된다. 현재까지 전세계적으로 장내건강 및 장내균총과의 수수께끼를 풀기위하여 수많은 연구

자들이 밤낮없이 인간의 건강유지를 통한 생명연장이라는 목표를 위하여 동분서주하고 있어 조만간 좋은 결과가 나올 것으로 기대한다.

8. 오믹스기술을 활용한 비피더스 및 장내균총 연구 및 예상

더 나아가서는 가까운 미래에 하고자 하는 나의 연구방향이기도 하지만, 현재 포스트게놈에 맞추어 전세계적으로 가장 관심을 끄는 분야 중 하나가 Systems Biology라고 하는 연구분야일 것이다. 전체 지놈 염기서열 분석은 이미 많은 분야가 자동화되었거나 그렇게 진행중이다. 따라서 현재 더욱 많은 연구팀들이 훨씬 쉽고 빠르게 전체 지놈 정보를 완성할 수 있는 체제가 구축되어 있다. 그래서 사람들의 관심은 이제 생물체의 생명현상을 하나의 네트워크 시스템으로 인식하고 생물현상 각각의 상호 작용과 그 관련성에 관한 연구쪽으로 모이게 되었다. 이러한 새로운 연구 분야는 지노믹스를 바탕으로 프로테오믹스의 실험적 데이터를 더욱 요구하게 되었고 이러한 실험적 데이터는 지노믹스로부터 예측된 대사경로들을 확인해주는 역할을 하고 있다. 하나의 좋은 예로서 최근 한국에서 발표된 대장균의 가상발효시스템을 들 수 있다. 대장균은 가장 오랜 연구 전통을 가진 미생물이다. 이미 10여 년 전에 전체 지놈 지도가 완성되었고 이것을 바탕으로 실험적으로 축적된 데이터의 양도 방대하다. 이러한 지노믹스와 프로테오믹스의 전반적인 축적된 데이터들은 주어진 환경에서 대장균의 반응현상을 예측할 수 있는 수준이 되었다. 이것은 실제적으로 발효조에서 반응시켜서 데이터를 얻지 않아도 가상 시뮬레이션 공간에서 대장균의 반응결과를 알아볼 수 있다는 혁신적인 방법이다. 아마도 이러한 방법은 장내 전체 균총에 있어서도 각각 미생물들의 복잡한 상호작용에 관한 해답도 제공하지 않을까 생각한다. 이러한 결과는 또한 장내 건강뿐 아니라 인체내 전반적인 건강에 대

한 과학적인 이해를 더욱 확대할 것이다. 더 나아가 이러한 방법은 가까운 미래에 가상발효시스템 뿐만 아니라 미생물 신소재의 개발, 신약의 임상실험이나 새로운 항생제의 개발 및 검증 등 다양한 분야에서 응용되어질 수 있을 것이다. 미생물에서의 이러한 획기적인 방법이 점차 다양한 고등생명체로 확대되어 머지않은 미래에는 마치 영화에서처럼 인간의 몸 속에서 미래에 일어날 수 있는 유전적 질병 예측과 그 치료법에 대해서도 현실화되지 않을까 즐거운 상상을 해본다.

참고문헌

- Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 312: 1355-1359 (2006)
- Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics* 72: 317-321 (1983)
- Tissier H. Traitement des infections intestinales par la method de la flore bacterienne de l'intestin. *Crit. Rev. Soc. Biol.* 60: 359-361 (1906)
- Mitsuoka T, Hayakawa K. The fecal flora in man. I. Composition of the fecal flora of various age groups. *Zentralbl Bakteriol [Orig A]*. 223: 333-342 (1973)
- Hopkins MJ, Sharp R, Macfarlane GT. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. *Gut* 48: 198-205 (2001)
- Ishibashi N, Yaeshima T, Hayasawa H. Bifidobacteria. their significance in human intestinal health. *Mal. J. Nutr.* 3: 149-159 (1997)
- O'Sullivan DJ. Primary Sources of Probiotic Cultures. In *Probiotics in food safety and human health* Edited by: Goktepe I, Juneja VK, Ahmedna M. Boca Raton: Taylor & Francis/CRC Press; pp. 91-107 (2006)
- Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, Terada A, Mitsuoka T. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int. J. Food. Microbiol.* 42: 39-44 (1998)
- Su P, Henriksson A, Tandianus JE, Park JH, Foong F, Dunn NW. Detection and quantification of *Bifidobacterium lactis* LAFTI B94 in human faecal samples from a consumption trial. *FEMS Microbiol. Lett.* 244: 99-103 (2005)
- Schell MA, Karmirantzou M, Snel B, Vilanova D, Berger B, Pessi G, Zwahlen MC, Desiere F, Bork P, Delley M, Pridmore RD, Arigoni F. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 99:14422-14427 (2002).
- O'Sullivan DJ. Bifidobacteria and Siderophores Produced Thereby and Methods of Use. US Patent No. 6,746,672 (2004)
- Lee JH, O'Sullivan DJ. Sequence Analysis of Two Cryptic Plasmids from *Bifidobacterium longum* DJO10A and Construction of a Shuttle Cloning Vector. *Appl. Environ. Microbiol.* 72: 527-535 (2006)
- Ventura M, Lee JH, Canchaya C, Zink R, Leahy S, Moreno-Munoz JA, O'Connell-Motherway M, Higgins D, Fitzgerald GF, O'Sullivan DJ, van Sinderen D. Prophage-like elements in bifidobacteria: insights from genomics, transcription, integration, distribution, and phylogenetic analysis. *Appl. Environ. Microbiol.* 71: 8692-8705 (2005)
- Skouloubris S, Ribas de Pouplana L, De Reuse H, Hendrickson TL. A noncognate aminoacyl-tRNA synthetase that may resolve a missing link in protein evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100: 11297-11302 (2003)
- Min B, Pelaschier JT, Graham DE, Tumbula-Hansen D, Soll D. Transfer RNA-dependent amino acid biosynthesis: an essential route to asparagine formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 99: 2678-2683 (2002)
- Mackiewicz P, Zakrzewska-Czerwinska J, Zawilak A, Dudek MR, Cebrat S. Where does bacterial replication start? Rules for predicting the oriC region. *Nucleic Acids Res.* 32: 3781-3791 (2004)
- Zawilak A, Cebrat S, Mackiewicz P, Krol-Hulewicz A, Jakimowicz D, Messer W, Gosciniak G, Zakrzewska-Czerwinska J. Identification of a putative chromosomal replication origin from *Helicobacter pylori* and its interaction with the initiator protein DnaA. *Nucleic Acids Res.* 29: 2251-2259 (2001)
- Price C, Bickle TA. A possible role for DNA restriction in bacterial evolution. *Microbiol. Sci.* 3: 296-299 (1986)
- Nilsson AI, Koskiniemi S, Eriksson S, Kugelberg E, Hinton JC, Andersson DI. Bacterial genome size reduction by experimental evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102: 12112-12116 (2005)
- Fleischmann RD, Alland D, Eisen JA, Carpenter L, White O, Peterson J, DeBoy R, Dodson R, Gwinn M, Haft D, Hickey E, Kolonay JF, Nelson WC, Umayam LA, Ermolaeva M, Salzberg SL, Delcher A, Utterback T, Weidman J, Khouri H, Gill J, Mikula A, Bishai W, Jacobs WR Jr, Venter JC, Fraser CM. Whole-genome comparison of *Mycobacterium tuberculosis* clinical and laboratory strains. *J. Bacteriol.* 184:5479-5490 (2002).
- Berger B, Pridmore RD, Barretto C, Delmas-Julien F, Schreiber K, Arigoni F, Brussow H. Similarity and differences in the *Lac-*



- tobacillus acidophilus* group identified by polyphasic analysis and comparative genomics. *J. Bacteriol.* 189: 1311–1321 (2007)
22. Molenaar D, Bringel F, Schuren FH, de Vos WM, Siezen RJ, Kleerebezem M. Exploring *Lactobacillus plantarum* genome diversity by using microarrays. *J. Bacteriol.* 187: 6119–6127 (2005)
 23. Tatusov RL, Galperin MY, Natale DA, Koonin EV. The COG database: a tool for genome-scale analysis of protein functions and evolution. *Nucleic Acids Res.* 28: 33–36 (2000)
 24. Gostner A, Blaut M, Schaffer V, Kozianowski G, Theis S, Klingeberg M, Dombrowski Y, Martin D, Ehrhardt S, Taras D, Schwiertz A, Kleessen B, Luhrs H, Schaubert J, Dorbath D, Menzel T, Scheppach W. Effect of isomalt consumption on faecal microflora and colonic metabolism in healthy volunteers. *Br. J. Nutr.* 95: 40–50 (2006)
 25. Ratnaike RN. Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad. Med. J.* 79: 391–396 (2003)
 26. Olasz F, Kiss J, König P, Buzas Z, Stalder R, Arber W. Target specificity of insertion element IS30. *Mol. Microbiol.* 28: 691–704 (1998)
 27. Wescombe PA, Tagg JR. Purification and characterization of streptin, a type A1 lantibiotic produced by *Streptococcus pyogenes*. *Appl. Environ. Microbiol.* 69: 2737–2747 (2003)
 28. Islam A. Iron reversible inhibition by bifidobacteria and microbial diversity of the human intestine. In MS thesis University of Minnesota, Department of Food Science and Nutrition (2006)
 29. Slesarev AI, Mezhevaya KV, Makarova KS, Polushin NN, Shcherbinina OV, Shakhova VV, Belova GI, Aravind L, Natale DA, Rogozin IB, Tatusov RL, Wolf YI, Stetter KO, Malykh AG, Koonin EV, Kozyavkin SA. The complete genome of hyperthermophile *Methanopyrus kandleri* AV19 and monophyly of archaeal methanogens. *Proc Natl Acad Sci USA.* 99: 4644–4649 (2002)
 30. Altermann E, Klaenhammer TR. GAMOLA: a new local solution for sequence annotation and analyzing draft and finished prokaryotic genomes. *OMICS.* 7: 161–169 (2003)
 31. Frank AC, Lobry JR. Oriloc: prediction of replication boundaries in unannotated bacterial chromosomes. *Bioinformatics* 16: 560–561 (2000)
 32. McInerney JO. GCUA: general codon usage analysis. *Bioinformatics* 14: 372–373 (1998)
 33. Nei M, Gojobori T. Simple methods for estimating the numbers of synonymous and nonsynonymous nucleotide substitutions. *Mol. Biol. Evol.* 3: 418–426 (1986)
 34. Kunst F, Ogasawara N, Moszer I, Albertini AM, Alloni G, Azevedo V, Bertero MG, Bessieres P, Bolotin A, Borchert S, Borriss R, Boursier L, Brans A, Braun M, Brignell SC, Bron S, Brouillet S, Bruschi CV, Caldwell B, Capuano V, Carter NM, Choi SK, Codani JJ, Connerton IF, Danchin A, et al. The complete genome sequence of the gram-positive bacterium *Bacillus subtilis*. *Nature* 390: 249–256 (1997)
 35. Xu J, Bjursell MK, Himrod J, Deng S, Carmichael LK, Chiang HC, Hooper LV, Gordon JI. A genomic view of the human-*Bacteroides thetaiotaomicron* symbiosis. *Science* 299: 2074–2076 (2003)
 36. Makarova K, Slesarev A, Wolf Y, Sorokin A, Mirkin B, Koonin E, Pavlov A, Pavlova N, Karamychev V, Polouchine N, Shakhova V, Grigoriev I, Lou Y, Rohksar D, Lucas S, Huang K, Goodstein DM, Hawkins T, Plengvidhya V, Welker D, Hughes J, Goh Y, Benson A, Baldwin K, Lee JH, Diaz-Muniz I, Dosti B, Smeianov V, Wechter W, Barabote R, Lorca G, Altermann E, Barrangou R, Ganesan B, Xie Y, Rawsthorne H, Tamir D, Parker C, Breidt F, Broadbent J, Hutkins R, O'Sullivan D, Steele J, Unlu G, Saier M, Klaenhammer T, Richardson P, Kozyavkin S, Weimer B, Mills D. Comparative genomics of the lactic acid bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 103: 15611–15616 (2006)
 37. Kleerebezem M, Boekhorst J, van Kranenburg R, Molenaar D, Kuipers OP, Leer R, Turchini R, Peters SA, Sandbrink HM, Fiers MW, Stiekema W, Lankhorst RM, Bron PA, Hoffer SM, Groot MN, Kerkhoven R, de Vries M, Ursing B, de Vos WM, Siezen RJ. Complete genome sequence of *Lactobacillus plantarum* WCFS1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100: 1990–1995 (2003)
 38. van Kranenburg R, Golic N, Bongers R, Leer RJ, de Vos WM, Siezen RJ, Kleerebezem M. Functional analysis of three plasmids from *Lactobacillus plantarum*. *Appl. Environ. Microbiol.* 71: 1223–1230 (2005)