

## Recent Research Progress in the Microbial Production of Aromatic Compounds Derived from L-Tryptophan

Ji-yeong Lee and Jin-ho Lee\*

Major in Food Science & Biotechnology, School of Food Biotechnology & Nutrition, Kyungsung University, Busan 48434, Korea

Received August 19, 2020 / Revised September 9, 2020 / Accepted September 9, 2020

Aromatic compounds are widely used in the chemical, food, polymer, cosmetic, and pharmaceutical industries and are produced by mainly chemical synthesis using benzene, toluene, and xylene or by plant extraction methods. Due to many rising threats, including the depletion of fossil fuels, global warming, the strengthening of international environmental regulations, and the excessive harvesting of plant resources, the microbial production of aromatic compounds using renewable biomass is regarded as a promising alternative. By integrating metabolic engineering with synthetic and systems biology, artificial biosynthetic pathways have been reconstituted from L-tryptophan biosynthetic pathway in relevant microorganisms, such as *Escherichia coli* and *Corynebacterium glutamicum*, enabling the production of a variety of value-added aromatic compounds, such as 5-hydroxytryptophan, serotonin, melatonin, 7-chloro-L-tryptophan, 7-bromo-L-tryptophan, indigo, indirubin, indole-3-acetic acid, violacein, and dexoyviolacein. In this review, we summarize the characteristics, usage, and biosynthetic pathways of these aromatic compounds and highlight the latest metabolic engineering strategies for the microbial production of aromatic compounds and suitable solution strategies to overcome problems in increasing production titers. It is expected that strain development based on systems metabolic engineering and the optimization of media and bioprocesses using renewable biomass will enable the development of commercially viable technologies for the microbial production of many aromatic compounds.

**Key words** : Aromatic compound, L-tryptophan, metabolic engineering, microbial production

### 서론

방향족 화합물(aromatic compound)은 화학, 식품, 고분자, 화장품, 의약 산업 등에 이용되는 중요한 물질이다[14]. 현재까지 대부분의 방향족 화합물은 석유의 납사(naphta) 정제과정에서 얻어지는 벤젠(benzene), 톨루엔(toluene), 크실렌(xylene)으로부터 화학 합성법으로 만들어지며, 일부 효능을 갖는 기능성 방향족 화합물은 식물 추출법으로 만들어진다[4, 22]. 그러나, 화석원료의 지나친 사용에 의한 연료의 고갈, 지구 온난화 문제, 국제 환경규제의 강화, 식물자원의 과다한 채취에 의한 환경 파괴 등의 많은 위협요인에 직면하면서 재생 가능한 생물자원(renewable biomass)을 이용한 생물공학적인 방법으로 방향족 화합물을 생산하는 연구가 매우 활발히 진행되고 있다[23].

일반적으로 전구물질인 phosphoenolpyruvate와 erythrose-4-phosphate로부터 7단계 반응을 거쳐 chorismate가 합성되

는 shikimate 경로의 대사물질에서 L-트립토판(L-tryptophan), L-페닐알라닌(L-phenylalanine), L-티로신(L-tyrosine)과 같은 방향족 아미노산(aromatic amino acids, AAA)이 생합성된다[22]. 대사경로에 관여하는 유전자 발현의 조절 측면에 보면, *Escherichia coli*의 경우 TrpR repressor가 L-트립토판과 결합하여 *aroH*, *aroL*, *mtr*, *trpR*, *trpEDCBA* 유전자의 발현을 조절하며, 전사 활성/억제 단백질인 TyrR은 L-티로신과 결합하여 *aroFtyrA*, *aroG*, *aroL*, *aroP*, *mtr*, *tyrB*, *tyrP*, *tyrR* 유전자의 발현을 조절한다[24]. *Corynebacterium glutamicum*의 경우, shikimate 경로의 분지경로인 quinate/shikimate 이용 경로에 관여하는 *qusABCD* operon의 발현이 chorismate와 결합한 QsuR에 의해 조절된다[21]. 탄소 대사흐름의 조절 측면에서 보면, 세균에서 AAA의 생합성 경로는 최종산물인 AAA에 의해 피드백 억제(feedback inhibition), 전사 억제/활성(transcriptional repression/activation), 또는 attenuation 등에 의해 전체 대사흐름이 조절된다[24].

방향족 화합물인 AAA, 엽산(folic acid), ubiquinone, menaquinone, siderophore 등은 모두 shikimate 경로 또는 AAA 경로에서 생합성되는 물질이다. 최근 합성 생물학(synthetic biology)과 시스템 생물학(systems biology)이 대사공학(metabolic engineering)과 접목된 시스템 대사공학(systems metabolic engineering)이 발달하면서[24] 기존 미생물에는 존재하지 않는 대사경로의 신규 유전자를 *E. coli*와 *C. glutamicum*

#### \*Corresponding author

Tel : +82-51-663-4716, Fax : +82-51-622-4986

E-mail : [jhlee83@ks.ac.kr](mailto:jhlee83@ks.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.

과 같은 산업미생물에 도입하여 4-hydroxybenzoate, 4-hydroxybenzyl alcohol, gastrodin, phenol, protocatechuic acid, vanillin, *cis,cis*-muconic acid 등의 보다 더 다양한 방향족 화합물 또는 그 유도물질을 생산할 수 있게 되었다[23].

방향족 화합물 중에서 미생물 발효를 통해 생산되는 대표적인 물질 중의 하나인 L-트립토판은 동물사료 첨가용으로 많이 사용되기 때문에, 대사공학을 이용하여 고농도, 고수율의 L-트립토판 생산 균주가 많이 개발되고 있다[5, 7, 15]. 또한, 신규의 외래 유전자를 도입하여 5-히드록시트립토판(5-hydroxytryptophan), 세로토닌(serotonin), 멜라토닌(melatonin), 7-염화-L-트립토판(7-chloro-L-tryptophan), 7-브로모-L-트립토판(7-bromo-L-tryptophan), 인디고(indigo), 인디루빈(indirubin), 인돌-3-초산(indole-3-acetic acid), 바이오라세인(violacein) 등

다양한 기능성 화합물이 L-트립토판으로부터 만들어 질 수 있어, 미생물을 이용한 생물공학적 방법으로 이들 물질을 생산하는 것은 매우 의미가 크다고 사료된다[4, 14, 23](Fig. 1). 따라서, 본 논문은 L-트립토판에서 유래되는 다양한 기능성 방향족 화합물을 미생물을 이용하여 개발 및 생산하는 연구에 관한 최신의 대사공학 전략과 생산농도를 올리는데 제기되는 현안을 해결하기 위한 전략 등을 정리하여 보고한다(Table 1).

## 본 론

### 5-Hydroxytryptophan, 세로토닌, 멜라토닌 생산

세로토닌(serotonin, 5-hydroxytryptamine)은 사람의 감정, 수면 등의 조절에 관여하는 신경전달물질(neurotransmitter)

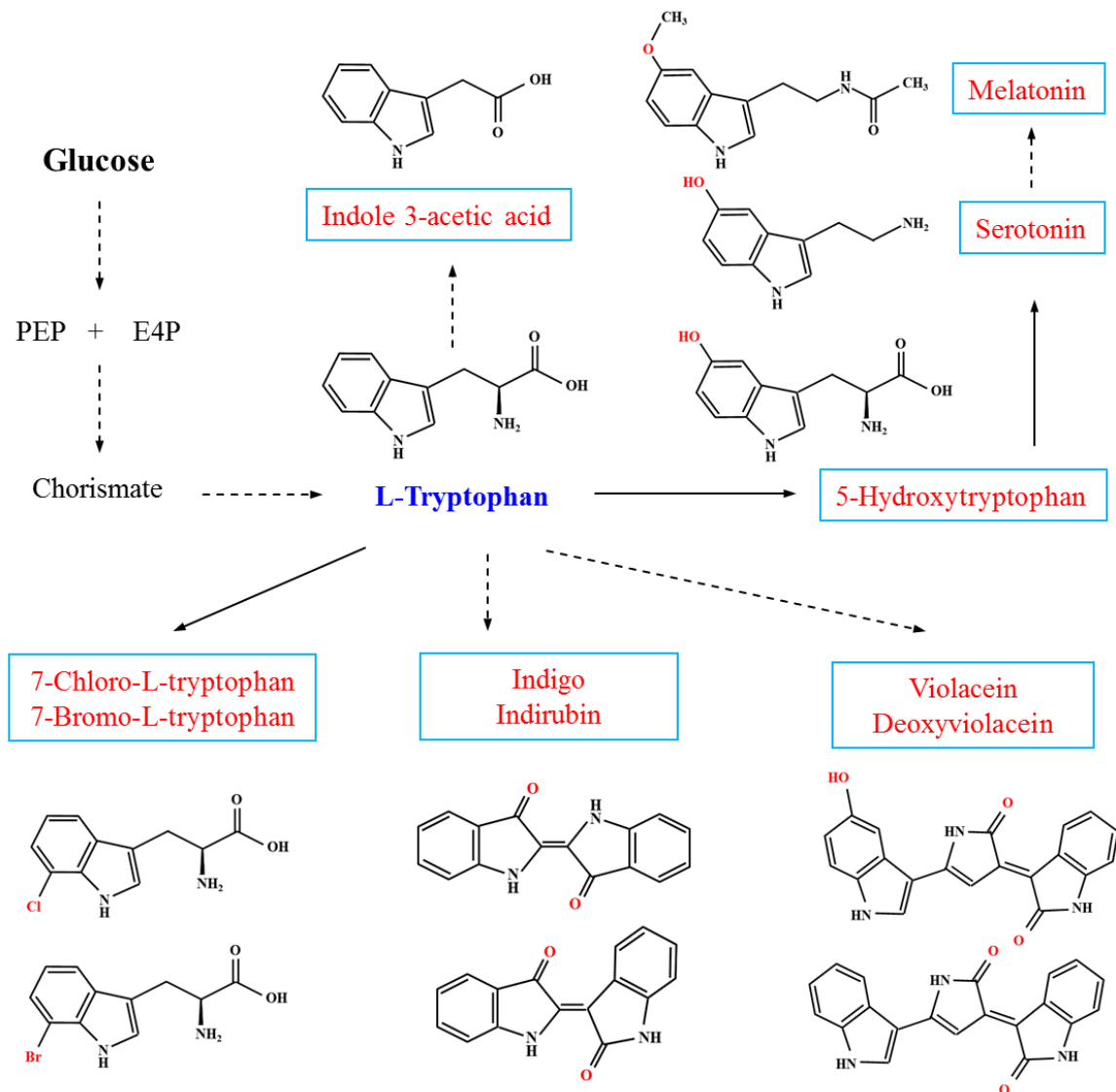


Fig. 1. Schematic representation of artificial biosynthetic routes in microorganisms for production of aromatic compounds derived from L-tryptophan. PEP and E4P mean phosphoenolpyruvate and erythrose-4-phosphate, respectively. Linear and dashed lines mean a single-step and multi-steps, respectively.

Table 1. Microbial production of aromatic compounds derived from L-tryptophan

Compound	Host	Engineered strategy	Titer	Culture type	References
5-Hydroxytryptophan Serotonin	<i>E. coli</i>	Expression of truncated tryptophan hydroxylase I gene, <i>PTPS</i> , <i>mtrA</i> , <i>SPR</i> , <i>PCD</i> , <i>DHPR</i> , <i>trpE<sup>m</sup></i> DCBA and <i>aroH</i> in $\Delta$ <i>tnaA</i> strain	1.3 g/l 5.1 g/l	Flask Bioreactor	38
	<i>E. coli</i>	Expression of <i>phhA</i> (W179F), <i>phhB</i> , <i>folM</i> , and <i>trpE<sup>m</sup></i> DCBA in $\Delta$ <i>tnaA</i> $\Delta$ <i>pheA</i> $\Delta$ <i>tyrA</i> strain	153 mg/l	Flask	25
	<i>E. coli</i>	Expression of <i>salABCD</i> and <i>trpE<sup>m</sup></i> G in $\Delta$ <i>tnaA</i> $\Delta$ <i>trpD</i> strain	224 mg/l 5-HAA*	Flask	34
	<i>E. coli</i>	Expression of aromatic amino acid hydroxylase (W192F), <i>PCS</i> , and <i>DHPR</i> genes in $\Delta$ <i>aroF</i> $\Delta$ <i>aroG</i> $\Delta$ <i>mtr</i> $\Delta$ <i>tnaA</i> $\Delta$ <i>tnaB</i> $\Delta$ <i>aroH</i> ::P <sub>123119-rpsL-tac</sub> -( <i>aroG</i> <sup>S180F</sup> - <i>serA</i> <sup>H344A/N364A</sup> ) P <sub>trc</sub> - <i>trpE</i> <sup>S40F</sup> DCBA $\Delta$ <i>trpR</i> strain Expression of TDC gene in $\Delta$ <i>tnaA</i> strain	962 mg/l 154 mg/l serotonin	Bioreactor Bioreactor	27
Melatonin	<i>E. coli</i>	Expression of sheep SNAT and rice COMT genes	1.46 mg/l	Flask	3
7-Cl-L-tryptophan	<i>C. glutamicum</i>	Expression of <i>rebH</i> , <i>rebE</i> , and <i>trpD</i> in trp-producing TP679 ( $\Delta$ <i>csm</i> $\Delta$ <i>trpL</i> ::P <sub>ilvCM</sub> - <i>trpE<sup>m</sup></i> $\Delta$ <i>vdh</i> ::P <sub>ilvCaroG<sup>m</sup>)</sub>	108 mg/l	Flask	37
7-Br-L-tryptophan	<i>C. glutamicum</i>	Expression of <i>rebH</i> , <i>rebE</i> , and <i>trpD</i> in trp-producing TP679	0.49 g/l 1.2 g/l	Flask Bioreactor	36
Indigo	<i>E. coli</i>	Expression of flavin-containing monooxygenase gene from <i>Methylophaga aminisulfidivorans</i> ( <i>mFMO</i> )	920 mg/l	Flask	6
	<i>E. coli</i>	Expression of mutated FMO gene from <i>C. glutamicum</i>	1,040 mg/l	Flask	16
Indirubin	<i>E. coli</i>	Expression of <i>mFMO</i> in medium with 0.36 g/l cysteine	223.6 mg/l	Flask	12
	<i>E. coli</i>	Expression of <i>mFMO</i> and <i>tnaA</i> in $\Delta$ <i>trpR</i> $\Delta$ <i>pykF</i> $\Delta$ <i>pykA</i> P <sub>iktA</sub> :P <sub>trc</sub> strain	56 mg/l	Bioreactor	8
Indican	<i>E. coli</i>	Expression of PtUGT1 and <i>mFMO</i> genes in $\Delta$ <i>bglA</i> strain	2.9 g/l	Bioreactor	13
Indole-3-acetic acid	<i>E. coli</i>	Expression of <i>aspC</i> , <i>ipdC</i> , and <i>iad1</i> in $\Delta$ <i>tnaA</i> strain	3 g/l	Flask	31
	<i>C. glutamicum</i>	Expression of <i>aspC</i> , <i>ipdC</i> , and <i>iad1</i>	7.3 g/l	Bioreactor	19
	<i>E. coli</i>	Expression of <i>aro8</i> , <i>kdc</i> , <i>aldH</i> , <i>trpABCD</i> , <i>aroG<sup>m</sup></i> , <i>trpE<sup>m</sup></i> , and <i>serA<sup>m</sup></i> in $\Delta$ <i>trpR</i> RARE strain ( $\Delta$ <i>dkgB</i> $\Delta$ <i>yeaE</i> $\Delta$ <i>yqhC</i> $\Delta$ <i>yqhD</i> $\Delta$ <i>dkgA</i> $\Delta$ <i>yahK</i> $\Delta$ <i>yjgB</i> )	744 mg/l	Flask	10
Violacein	<i>E. coli</i>	Expression of <i>vioABCE</i> in $\Delta$ <i>trpR</i> $\Delta$ <i>tnaA</i> $\Delta$ <i>sdaA</i> <i>aroFBL</i> $\Delta$ <i>trpL</i> <i>trpE<sup>m</sup></i> <i>tktA</i> <i>serA<sup>m</sup></i> strain	324 mg/l DVL**	Bioreactor	30
	<i>E. coli</i>	Expression of <i>vioABCE</i> in $\Delta$ <i>trpR</i> $\Delta$ <i>tnaA</i> $\Delta$ <i>sdaA</i> <i>aroFBL</i> $\Delta$ <i>trpL</i> <i>trpE<sup>m</sup></i> <i>tktA</i> <i>serA<sup>m</sup></i> <i>vioD</i> strain	710 mg/l	Bioreactor	
	<i>E. coli</i>	Expression of <i>vioABCDE</i> in tryptophan-producing $\Delta$ <i>trpR</i> $\Delta$ <i>tnaA</i> $\Delta$ <i>pheA</i> <i>trpE<sup>m</sup></i> D <i>aroG<sup>m</sup></i> <i>serA<sup>m</sup></i> <i>vioE</i> strain	4.45 g/l	Bioreactor	40
	<i>C. glutamicum</i>	Expression of <i>vioBAECD</i> in tryptophan-producing strain	5.436 g/l	Bioreactor	34

\*5-Hydroxyanthranilate; \*\* deoxyviolacein.

중의 하나로, 불면증, 우울증, 만성두통, 비만 등을 치료하는데 효과가 있다[4]. 그러나 세로토닌은 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier)을 통과하여 중추신경계에 도달하지 못하기 때문에, 통과가 가능한 전구체인 5-히드록시트립토판(5-hydroxytryptophan, 5-HTP)이 이러한 치료목적으로 사용되고 있다. 5-HTP는 유기합성으로 생산하기 어렵기 때문에, 현재 아프리카에서 자생하는 식물인 *Griffonia simplicifolia*의 열매에서 추출하여 생산되고 있다.

사람과 동물의 경우, L-트립토판은 tryptophan 5-hydroxylase (TPH)에 의해 5-HTP로 전환된 후 tryptophan decarboxylase (TDC) 또는 aromatic amino acid decarboxylase 촉매에 의해 세로토닌으로 전환된다[4](Fig. 2). 식물의 경우, tryptophan decarboxylase에 의해 탈탄산 반응이 일어나 L-트립토판이 tryptamine으로 전환되며, tryptamine 5-hydroxylase에 의해 최종적으로 세로토닌이 만들어진다(Fig. 2). 사람과 동

물 유래의 TPH는 조효소로 tetrahydrobiopterin (BH4)을 요구하며, 산화된 pterin-4 $\alpha$ -carbinolamine은 재생(regeneration)경로를 통해 BH4가 다시 공급되어야 한다[4]. 5-HTP 및 세로토닌의 생물공학적 생산은 외래 유전자를 관련 미생물에 도입하여 생산할 수 있지만, TPH 효소의 불안정 문제와 조효소 공급의 복잡성으로 인해 효율적인 5-HTP의 생산에 많은 장애요인이 된다[26]. Wang 등은 사람 유래의 tryptophan hydroxylase I 유전자를 *E. coli*에서 발현할 때 N-말단 일부를 제거한 형태로 도입하여 단백질의 안정적인 생산과 효소활성을 향상시켰으며, 조효소인 BH4를 공급하기 위해 사람 유래의 BH4 생합성(GTP cyclohydrolase, 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase 및 sepiapterin reductase 효소촉매) 및 재생경로(pterin-4 $\alpha$ -carbinolamine dehydratase 및 dihydropteridine reductase 효소촉매) 관련 유전자들을 동시에 도입하였다[38]. 또한 트립토판 오페론을 플라스미드에서 발현하고 염색체 내 tryptophan

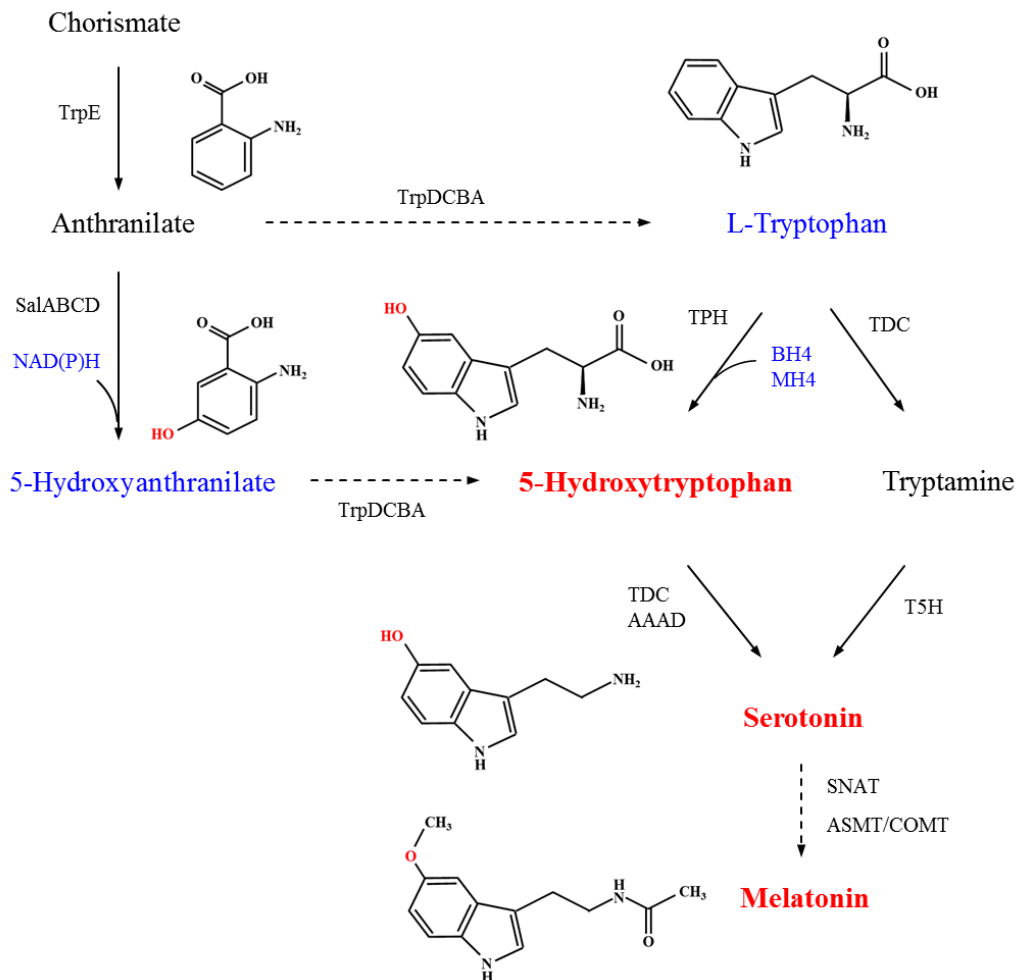


Fig. 2. Artificial biosynthetic pathways for the synthesis of 5-hydroxytryptophan, serotonin, and melatonin. Linear and dashed lines mean a single-step and multi-steps, respectively. TPH, TDC, AAAD, T5H, SNAT, ASMT, COMT, BH4, and MH4 are tryptophan 5-hydroxylase, tryptophan decarboxylase, aromatic amino acid decarboxylase, tryptamine 5-hydroxylase, serotonin N-acetyltransferase, N-acetylserotonin O-methyltransferase, caffeic acid O-methyltransferase, tetrahydrobiopterin, and tetrahydropterin, respectively.

nase 유전자인 *tnaA*를 결손한 *E. coli*를 제작하였다. 그 결과, 플라스크에서 1.3 g/l 5-HTP가 생산되었으며, 10-L 생물배양기에서 글리세롤을 탄소원으로 사용하여 유가식(fed-batch) 배양을 통해 5.1 g/l 5-HTP가 배양액에 축적되었다(Table 1). 한편 *E. coli*는 tetrahydromonapterin (MH4) 합성경로가 있으며, BH4 대신에 MH4를 조효소로 사용할 수 있는 일부 세균 유래의 aromatic amino acid hydroxylases가 알려져 있다. Lin 등은 *Xanthomonas campestris* 유래 phenylalanine 4-hydroxylase (P4H) 효소의 기질 특이성을 변화시켜 L-페닐알라닌 보다 L-트립토판에 대한 높은 활성을 갖는 변이 P4H (W179F)를 단백질공학을 이용하여 개발하고 MH4 재생경로를 함유한 *E. coli*에서 발현하였다[25]. 최종적으로, L-트립토판을 생산하는 QH4Δ*tnaA* 균주에 도입하여 포도당으로부터 153 mg/l 5-HTP를 생산하였다(Table 1). *Ralstonia eutropha*에는 salicylate를 gentisate로 전환하는데 관여하는 효소인 ferredoxin reductase, ferredoxin, salicylate 5-hydroxylase를 암호화하는 *salABCD* 유전자가 알려져 있다[39]. 이 효소는 salicylate와 구조적으로 유사한 anthranilate를 hydroxylation 할 수 있으며 BH4 대신에 조효소로 NAD(P)H를 사용할 수 있는 장점이 있다(Fig. 2). 이들 유전자를 *E. coli*에 도입하여 224 mg/l 5-hydroxyanthranilate가 성공적으로 생산되었으며, 상등액을 *trpDCBA*가 발현되는 세포에서 배양하는 2단계 공정을 통해 98 mg/l 5-HTP가 생산되었다[34](Table 1). Mora-Villalobos 등은 5-HTP와 세로토닌을 생산하는 *E. coli*와 배양 공정을 개발하였다[27]. 기질 특이성이 변화된 *Cupriavidus taiwanensis* 유래의 변이 aromatic amino acid hydroxylase (W192F/F197L/E219C) 유전자와 사람유래의 BH4 재생경로를 *tnaA*가 결손된 *E. coli*에 도입하여 유가식 배양을 통해 962 mg/l 5-HTP를 생산하였다. 그런데 5-HTP로부터 세로토닌을 합성하는 TDC 효소가 L-트립토판을 기질로 사용하여 tryptamine이 먼저 만들어질 수 있기 때문에, 이를 방지하기 위해 5-HTP를 함유한 배양액을 분리한 후에 *Catharanthus roseus* 유래의 TDC를 암호화하는 유전자를 발현하여 52시간 배양하는 2단계 배양 공정을 통해 154 mg/l 세로토닌을 생산하는 기술을 개발하였다[27](Table 1).

멜라토닌(melatonin, *N*-acetyl-5-methoxytryptamine)은 세균, 곤충, 진균류, 동물, 식물, 사람 등의 생명체에서 발견되는 L-트립토판 유래의 천연 방향족물질이다[3]. 동물의 하루 주기 리듬(circadian rhythm) 조절, 노화방지, 선천성 면역, 줄기세포 분화, DNA 수선 등의 조절에 관여하는 기능을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. 식물의 경우, 성장, 발달, 많은 비생물학적/생물학적 스트레스 요인에 대한 방어에서 다양한 생리학적 역할을 한다[2]. 사람의 경우, 송과선(pineal gland)에서 분비되는 수면-각성 주기를 조절하는 호르몬으로, 불면증의 단기적인 치료에 많이 사용되는 물질이다[3].

멜라토닌은 세로토닌에서 2단계의 효소 촉매반응으로 생합

성 된다(Fig. 2). 먼저, serotonin *N*-acetyltransferase (SNAT) 효소에 의해 세로토닌이 *N*-acetylserotonin으로 전환되며, *N*-acetylserotonin *O*-methyltransferase (ASMT) 또는 caffeic acid *O*-methyltransferase (COMT)에 의해 *N*-acetylserotonin에서 멜라토닌이 만들어 진다[2]. 효소의 기능 및 생산측면에서 SNAT는 문제가 없지만, 동물 및 식물 유래의 ASMT 단백질은 *E. coli*에서 발현이 잘 안되거나 활성이 매우 낮은 문제점이 있다[3]. 이를 해결하기 위해 다양한 출처의 유전자를 발현하여 평가한 결과, 양 유래의 SNAT 유전자와 벼 유래의 COMT 유전자를 *E. coli*에서 동시에 발현한 결과 1.46 mg/l 멜라토닌이 생성되었다(Table 1).

### 7-Chloro-L-tryptophan과 7-bromo-L-tryptophan 생산

아미노산 유래의 할로겐 화합물은 의약, 화학, 농약 산업과 관련된 활성물질의 중요한 중간체 또는 성분으로[37], 천연물로는 항생제인 chloramphenicol, pyrroindomycin, 항암/항생 효과가 있는 rebeccamycin, 식물 성장조절제인 thienodolin, 항 곰팡이제인 pyrrolnitrin 등이 있다[11, 28, 35]. L-트립토판 유래의 할로겐 화합물로는 7-chloro-L-tryptophan (7-Cl-Trp) 및 7-bromo-L-tryptophan (7-Br-Trp) 등이 있다. 7-Cl-Trp은 rebeccamycin과 pyrrolnitrin의 전구체(precursor)이며, 7-Br-Trp은 proteasome inhibitor 활성을 갖는 *Apiospora montagnei* 유래의 TMC-93A와 세포분열 억제활성을 갖는 diazonamide A의 전구체로 이용된다[20, 36]. 일반적으로 할로겐 화합물의 화학합성에는 매우 독성이 강한 물질을 사용하거나 공정이 위험한 측면이 있기 때문에 생물공학적 방법으로 생산하는 연구가 매우 의미가 있다.

효소 촉매를 이용한 L-트립토판의 할로겐화에는 FADH-dependent halogenase (PrnA 또는 RebH)와 flavin reductase (Fre 또는 RebF)가 필요하다[29](Fig. 3). Halogenase는 FADH<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, Cl를 사용하여 L-트립토판의 7번 위치에 선택적으로 염소화를 촉매하는 flavin-dependent monooxygenase type이다[29]. 산화된 FAD는 NADH-dependent flavin reductase에 의해 다시 환원되어야 정상적인 반응이 진행된다. 최근 Veldmann 등은 *Lechevalieria aerocolonigenes* 유래의 *rebH*와 *rebF*를 *C. glutamicum*에 도입하여 생물공학적 방법으로 7-Cl-Trp과 7-Br-Trp을 생산하는 기술을 개발하였다[36, 37]. 먼저 전구체인 L-트립토판의 공급을 강화하기 위해 염색체에 되먹임-내성(feedback-resistant) anthranilate synthase를 암호화하는 변이 *trpE*의 도입, chorismate mutase를 암호화하는 *csm* 결손, *E. coli* 유래의 되먹임-내성 3-deoxy-D-arabinoheptulosonate-7-phosphate synthase를 암호화하는 변이 *aroG* 도입을 통해 TP679를 개발하였다[37]. 이 균주에 플라스미드 형태로 *E. coli* 유래의 *trpD*를 발현하여 L-트립토판 생산균주를 개발하였다(Table 1). 탄소 공급원으로 포도당을, 염소 공급원으로 CaCl<sub>2</sub>를 첨가한 조건에서 플라스크 발효한 결과, 108 mg/l 7-Cl-Trp이 축적

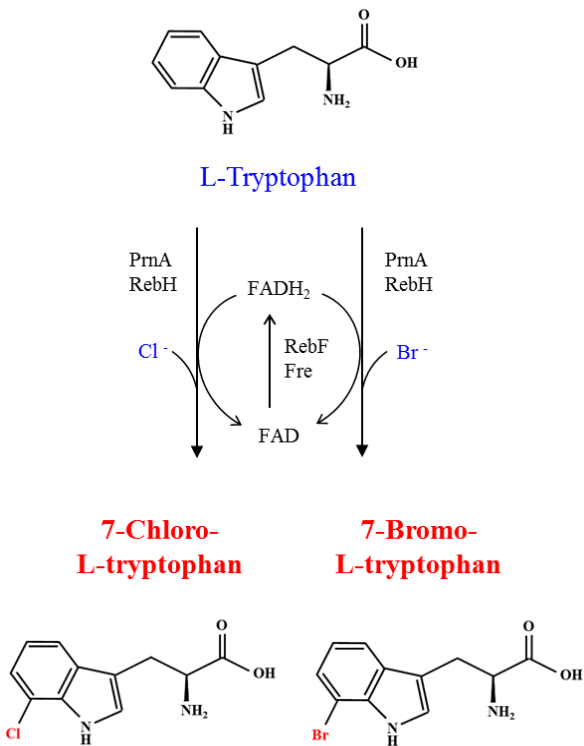


Fig. 3. Artificial biosynthetic pathway for the synthesis of 7-chloro-L-tryptophan and 7-bromo-L-tryptophan. PrmA and RebH are FAD-dependent halogenases. RebF and Fre are NADH-dependent flavin reductases.

되었다. FADH-dependent halogenase는 염소뿐만 아니라 브롬을 기질로 이용할 수 있다(Fig. 3). 브롬 공급원으로 NaBr을 첨가한 조건에서 플라스크 발효한 결과, 0.49 g/l 7-Br-Trp이 축적되었으며, 생물 발효조에서 유가식 배양을 하면서 55시간 발효한 결과, 1.2 g/l 7-Br-Trp이 생산되었다[36].

**인디고와 인디루빈 생산**

인디고(indigo)는 주로 청바지의 데님 천 생산에 사용되는 청색 색소화합물로, 식물추출법 또는 화학합성법으로 얻어지고 있다[4]. 인디루빈(indirubin)은 인디고의 3,2-bisindole 이성질체로, 전통적으로 중국에서 만성 골수성 백혈병 치료용으로 사용되는 약초인 당귀(Danggui Longhui Wan)의 주요 활성 성분 중의 하나이다[9]. 더욱이, 인디루빈과 그 유도체는 여러 암, 알츠하이머 병, 지연된 과민증(delayed hypersensitivity)에 대해 상당한 치료효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 인디고와 인디루빈의 생산은 화학 합성법, *Indigofera*, *Polygonum tinctorium*과 같은 식물을 이용한 추출법으로 주로 생산되고 있으며, 생물공학적 생산방법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다[1].

인디고와 인디루빈은 L-트립토판에서 3단계 과정을 거쳐 생합성된다(Fig. 4). 먼저 tryptophanase에 의해 L-트립토판이 분해되어 indole이 만들어지며, 다양한 종류의 oxygenase 축

매반응으로 indole이 산화되어 indoxyl로 전환된 후, 2분자의 indoxyl이 자발적인 반응(spontaneous reaction)으로 인디고가 만들어진다[1, 4]. 인디루빈은 oxygenase에 의해 indoxyl이 더 산화된 형태인 isatin과 indoxyl이 자발적으로 결합하여 만들어진다[18]. Indole 산화에 관여하는 대표적인 효소들로는 *Pseudomonas putida* 유래의 naphthalene dioxygenase, toluene dioxygenase, *Bacillus megaterium* 유래의 변이 cytochrome P450 monooxygenase, *Burkholderia cepacia* 유래의 toluene monooxygenase, *Rhodococcus* sp. 유래의 indole oxygenase, *C. glutamicum* 유래의 flavin-containing monooxygenase (cFMO), *Methylophaga aminisulfivorans* 유래의 flavin-containing monooxygenase (mFMO) 등이 알려져 있다[1, 6, 17]. L-트립토판을 첨가한 조건에서, mFMO를 함유한 *E. coli*를 배양하여 920 mg/l 인디고와 5 mg/l 인디루빈이 생산되었으며[6], cFMO를 함유한 *E. coli*에서는 685 mg/l 인디고와 103 mg/l 인디루빈이 생산되었으며[1], 변이 cFMO를 함유한 *E. coli*에서는 1,040 mg/l 인디고와 112 mg/l 인디루빈이 생산되었다[16](Table 1). 그러나, 미생물을 이용한 인디고의 생산농도는 낮은 수준이며, 염색을 할 때 불용성인 인디고를 수용성인 leucoindigo로 만들기 위해 환원제를 첨가해야 하며, 공정의 복잡성 등의 문제점이 있다[13]. 이를 해결하기 위해 Hsu 등은 *Polygonum tinctorium* 유래의 glucosyltransferase PtUGT1을 암호화하는 유전자와 mFMO 유전자를 *bglA*가 결손된 *E. coli*에서 동시에 발현하여 인디고 대신에 indoxyl에 포도당이 결합된 인디칸(indican)이 2.9 g/l 생산되었으며(Fig. 4),  $\beta$ -glucosidase를 첨가하여 다시 인디고가 생산되는 것을 확인하여, 최종적으로 생물 전환법으로 환원제를 사용하지 않고 발효에 의해 얻어지는 인디칸을 원료로 섬유를 직접 염색할 수 있는 기술을 개발하였다[13].

인디루빈은 인디고 생산과정에서 부산물로 소량 생산되지만, 배지에 0.36 g/l의 L-cysteine을 첨가하면 인디고는 생산되지 않고 특이적으로 223.6 mg/l 인디루빈이 축적되었다[12]. 이는 cysteine이 indoxyl과 반응하여 2-cysteinylindoleninone을 형성하여 indoxyl의 이합체화(dimerization)를 방지하여 인디고가 생산되지 않고 인디루빈을 선택적으로 만드는 것을 유도하는 것으로 밝혀졌다[18]. 최근 포도당을 이용하여 발효를 통해 인디루빈을 생산하는 *E. coli*가 대사공학적으로 개발되었다[8]. *E. coli* 염색체내 transcriptional repressor 유전자 *trpR*의 결손, 되먹임-내성 유전자 *aroG*, *trpE*의 도입, *pykF* 및 *pykA* (pyruvate kinase I, II)의 결손, *tktA* (transketolase) 과발현 균주를 개발하고, 플라스미드에서 *mfmA*와 *tnaA*를 과발현 후 유가식 배양을 통해 포도당으로부터 56 mg/l 인디루빈이 생산되었다.

**인돌-3-초산 생산**

인돌-3-초산(indole-3-acetic acid, IAA)은 식물의 세포 확대



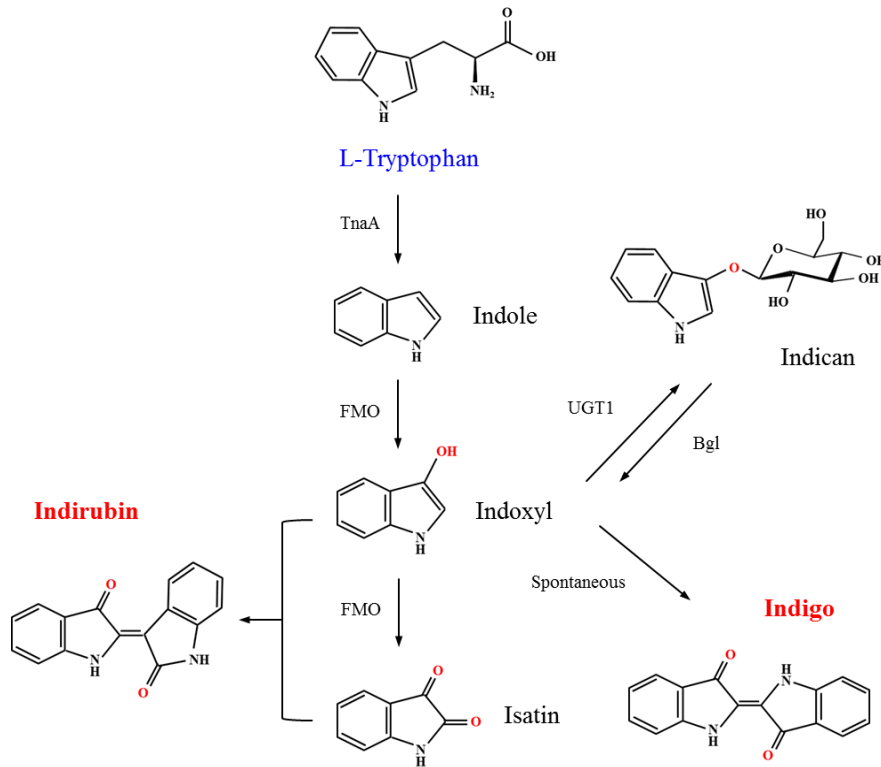


Fig. 4. Artificial biosynthetic pathways for the synthesis of indigo and indirubin. TnaA, FMO, UGT1, Bgl are tryptophanase, flavin-containing monooxygenase, glucosyltransferase, and  $\beta$ -glucosidase, respectively.

및 분열, 조직분화, 광 및 중력 반응과 같은 많은 생리적 과정을 제어하는 식물 성장호르몬(plant growth hormone) 중의 하나이다[32, 33]. 많은 근권 미생물(rhizosphere bacteria)에 의해 생성되는 IAA는 식물의 뿌리 성장에 영향을 주며, 숙주에 대한 감염, 식물 방어 등 식물과 미생물의 상호작용에 중요한 역할을 한다[32, 33].

세균들은 L-트립토판으로부터 각각 indole-3-acetamide (IAM), indole-3-pyruvate (IPA), tryptamine, indole-3-acetaldoxime, indole-3-acetaldehyde의 5가지의 중간체를 거쳐 IAA를 합성하는 경로가 보고되어 있다[33](Fig. 5). 이들 경로 중 IAM과 IPA를 경유하는 경로가 잘 알려져 있다. IAM경로는 두 단계로 이루어져 있는데 tryptophan-2-monooxygenase에 의하여 L-트립토판으로부터 IAM으로 전환된 다음 IAM hydrolase에 의하여 IAA로 전환된다. IPA 경로는 aminotransferase에 의하여 L-트립토판으로부터 IPA로 전환된 후 IPA decarboxylase에 의하여 indole-3-acetaldehyde (IAAld)가 만들어지며 마지막으로 IAAld dehydrogenase에 의하여 IAAld가 산화되어 IAA가 생성되는 과정이다. Romasi 등은 IPA경로에 관여하는 3가지 유전자, 즉 *E. coli* 유래의 aminotransferase를 암호화하는 *aspC* 유전자, *Enterobacter cloacae* 유래의 indole-3-pyruvate decarboxylase를 암호화하는 *ipdC*, *Ustilago maydis* 유래의 IAAld dehydrogenase를 암호화하는 *iad1* 유전자를 동시에 *E. coli*에서 발현시켜 4 g/l L-트립토판을 넣어준

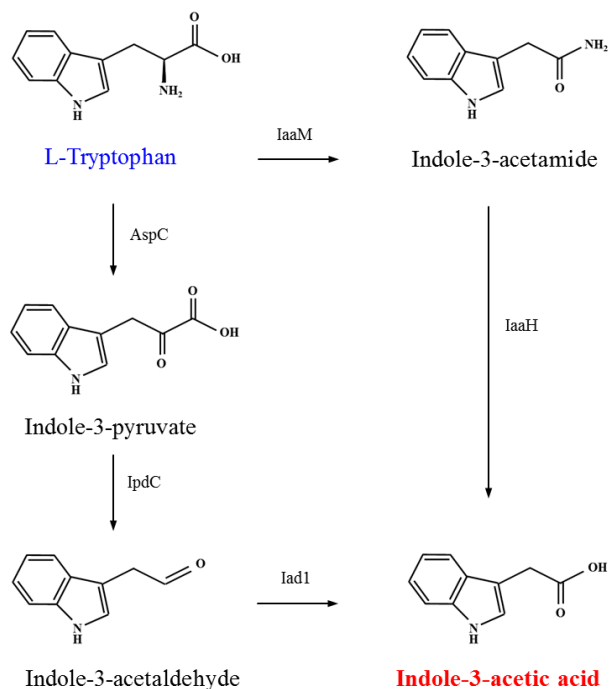


Fig. 5. Artificial biosynthetic pathways for the synthesis of indole-3-acetic acid. AspC, IpdC, Iad1, IaaM, and IaaH are aminotransferase, indole-3-pyruvate decarboxylase, indole-3-acetaldehyde dehydrogenase, tryptophan-2-monooxygenase, and indole-3-acetamide hydrolase, respectively.

LB 배지에서 3 g/l IAA를 얻었다[31](Table 1). IAA의 생산량을 더 올리기 위해 동일한 유전자를 *C. glutamicum*에 도입하여 L-트립토판을 함유한 배지에서 배양한 결과, flask에서는 2.3 g/l, 5-L 발효조에서는 7.3 g/l IAA가 생산되었다[19]. 최근 Guo 등은 L-트립토판을 첨가하지 않고 포도당에서 발효를 통해 IAA를 생산하는 *E. coli*를 대사공학적으로 개발하였다[10]. 7개의 aldehyde reductase 유전자가 결손된 RARE 균주에 *trpR*을 추가적으로 결손한 후, 플라스미드에 *Saccharomyces cerevisiae* 유래의 aminotransferase를 암호화하는 *aro8* 유전자와 decarboxylase를 암호화하는 *kdc* 유전자, *E. coli* 유래의 aldehyde dehydrogenase를 암호화하는 *aldH*, *trpABCD* 유전자, 되먹임-내성 *aroG*, *trpE*, *serA* 유전자를 각각 발현하였다(Table 1). 최종적으로 개발된 균을 사용하여 변형된 M9 배지에서 플라스크 발효한 결과, 20 g/l의 포도당을 소비하여 744 mg/l IAA가 생산되었다.

**바이오라세인과 데옥시바이오라세인 생산**

바이오라세인(violacein)과 데옥시바이오라세인(deoxyviolacein)은 항 세균, 항 바이러스성, 항산화, 항암 활성을 갖는 bis-indole 계 색소로[4], *Alteromonas luteoviolacea*, *Chromobacterium violaceum*, *Janthinobacterium lividum*, *Pseudoalteromonas luteoviolacea*와 같은 세균에서 생산되는 2차 대사산물이다[30, 34]. L-트립토판으로부터 *vioABCDE* 오페론에 의해 해독된 효소들의 촉매반응을 통해 생합성된다(Fig. 6). 먼저 tryptophan oxidase (VioA)는 L-트립토판을 indole-3-pyruvic acid imine 으로 전환하며, iminophenyl-pyruvate dimer synthase (VioB)와 violacein biosynthesis enzyme (VioE)에 의해 protodeoxyviolaceinate로 전환되며, protodeoxyviolaceinate monooxygenase (VioD)와 violacein synthase (VioC)의 작용에 의해 violacein이 만들어진다. Protodeoxyviolaceinate는 VioC의 촉매에 의해 violacein 대신에 직접 deoxyviolacein으로 전환된다. Rodrigues 등은 deoxyviolacein 생산경로의 유전자인 *Chro-*

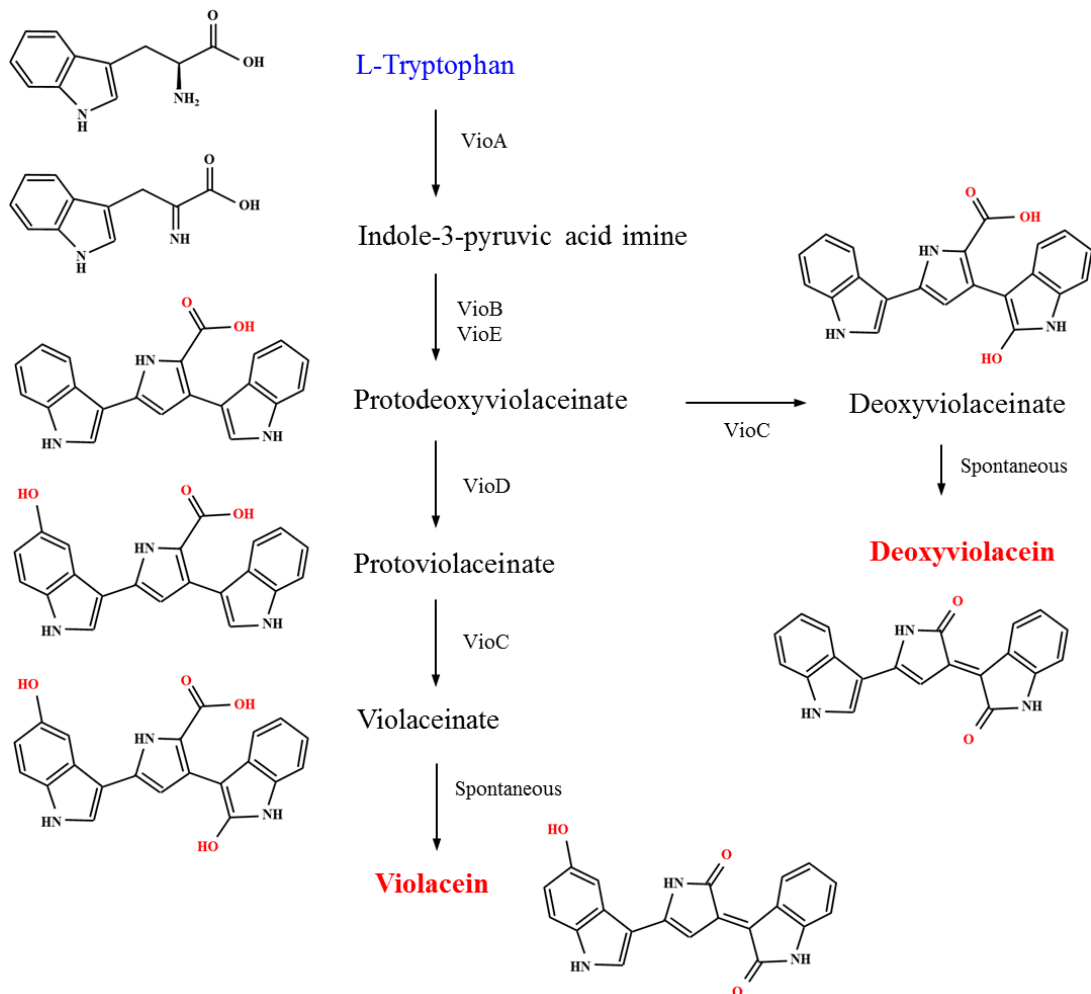


Fig. 6. Artificial biosynthetic pathways for the synthesis of violacein and deoxyviolacein. VioA, VioB, VioE, VioD, and VioC are tryptophan oxidase, iminophenyl-pyruvate dimer synthase, violacein biosynthesis enzyme, protodeoxyviolaceinate monooxygenase, and violacein synthase, respectively.



*mobacterium violaceum* 유래의 *vioABCE*를 *E. coli* 염색체에 도입하여 arabinose 유도조건에서 발현되는 dVio-1 균주를 제작하여 평가한 결과 176 mg/l deoxyviolacein이 생산되는 것을 확인하였다[30]. 여기에 전구물질인 트립토판의 공급을 원활히 하기 위해 염색체내 *trpR* 결손, *tnaA* 결손, *sdaA* 결손, *aroFBL* 과발현, *trpL* 결손, 되먹임-내성 *trpE* 도입, *tktA* 과발현, 되먹임-내성 *serA*가 도입된 dVio-6균주를 제작하였으며, 이를 생물배양기에서 배양하여 324 mg/l deoxyviolacein이 생산되었다 (Table 1). 또한 violacein을 생산하는 균을 제작하기 위해 *Janthinobacterium lividum* 유래의 *vioD*를 추가적으로 염색체에 도입된 Vio-4균주를 개발하여 생물배양기에서 유가식 배양한 결과 710 mg/l violacein이 축적되는 결과를 얻었다. Zhou 등은 *E. coli* 염색체내에 *trpR/tnaA/pheA* 결손, 되먹임-내성 *trpED/aroG/serA*를 도입하여 0.45 g/l L-트립토판을 생산하는 균주를 개발한 후 *vio* operon 중 *vioE*가 제한-울속 단계임을 확인하고, *vioABCDE* 발현균주에 추가적으로 *vioE*를 과발현 후, 5-L 생물배양기에서 유가식 배양을 한 결과 48시간에 4.45 g/l violacein을 생산하며, 생산성은 98.7 mg/l/h를 보이는 결과를 얻었다[40]. 한편, Sun 등은 GRAS 미생물이며, L-트립토판을 생산하는 *C. glutamicum*을 이용하여 *Ch. violaceum* 유래의 *vioBAECD* operon 형태로 발현을 최적화 및 유도 발현하여, 3-L 생물배양기에서 유가식 배양하여 현재까지 가장 높은 수준인 5.436 g/l violacetin을 생산하는 기술을 개발하였다 [34].

## 결론

5-히드록시트립토판, 세로토닌, 멜라토닌, 7-chloro-L-tryptophan, 7-bromo-L-tryptophan, 인디고, 인디루빈, 인돌-3-초산, 바이오라세인 등은 기존에는 화학합성법, 식물추출법 등으로 생산되는 방향족 화합물이다. 시스템 대사공학이 발달하면서 L-트립토판 생합성 경로로부터 최종 생산물의 생합성에 관련된 유전자들을 *E. coli* 또는 *C. glutamicum*과 같은 미생물에 도입하여 생물공학적으로 이들 화합물들을 생산할 수 미생물이 개발되었으며, 상세한 유전적인 특징을 정리하였다. 향후 관련 대사경로의 추가적인 유전자 조작과 재생 가능한 자원을 탄소원으로 이용할 수 있는 균을 개발하면, 기존의 생산 공정과 비교하여 보다 더 경제적으로 효율적으로 생산할 수 있는 미생물과 생산공정을 개발할 수 있을 것으로 기대한다.

## 감사의 글

본 논문은 한국연구재단 이공분야기초연구사업(NRF-2018 R1D1A1B07047207) 및 부산광역시 2020년도 BB21<sup>+</sup> 사업의 지원을 받아 수행되었습니다.

## The Conflict of Interest Statement

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

## References

- Ameria, S. P. L., Jung, H. S., Kim, H. S., Han, S. S., Kim, H. S. and Lee, J. H. 2015. Characterization of a flavin-containing monooxygenase from *Corynebacterium glutamicum* and its application to production of indigo and indirubin. *Biotechnol. Lett.* **37**, 1637-1644.
- Arnao, M. B. and Hernández-Ruiz, J. 2018. Melatonin and its relationship to plant hormones. *Ann. Bot.* **121**, 195-207.
- Byeon, Y. and Back, K. W. 2016. Melatonin production in *Escherichia coli* by dual expression of serotonin N-acetyltransferase and caffeic acid O-methyltransferase. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **100**, 6683-6691.
- Cao, M., Gao, M., Suástegua, M., Mei, Y. and Shao, Z. 2020. Building microbial factories for the production of aromatic amino acid pathway derivatives: From commodity chemicals to plant-sourced natural products. *Metab. Eng.* **58**, 94-132.
- Chen, Y., Liu, Y., Ding, D., Cong, L. and Zhang, D. 2018. Rational design and analysis of an *Escherichia coli* strain for high-efficiency tryptophan production. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **45**, 357-367.
- Choi, H. S., Kim, J. K., Cho, E. H., Kim, Y. C., Kim, J. I. and Kim, S. W. 2003. A novel flavin-containing monooxygenase from *Methylophaga* sp. strain SK1 and its indigo synthesis in *Escherichia coli*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **306**, 930-936.
- Du, L., Zhang, Z., Xu, Q. and Chen, N. 2019. Central metabolic pathway modification to improve L-tryptophan production in *Escherichia coli*. *Bioengineered* **10**, 59-70.
- Du, J., Yang, D., Luo, Z. W. and Lee, S. Y. 2018. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for the production of indirubin from glucose. *J. Biotechnol.* **267**, 19-28.
- Eisenbrand, G., Hippe, F., Jakobs, S. and Muehlbeyer, S. 2004. Molecular mechanisms of indirubin and its derivatives: novel anticancer molecules with their origin in traditional Chinese phytochemistry. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **130**, 627-635.
- Guo, D., Kong, S., Chu, X., Li, Xun. and Pan, H. 2019. De novo biosynthesis of indole-3-acetic acid in engineered *Escherichia coli*. *J. Agric. Food Chem.* **67**, 8186-8190.
- Hammer, P. E., Hill, D. S., Lam, S. T., Van Pée, K. H. and Ligon, J. M. 1997. Four genes from *Pseudomonas fluorescens* that encode the biosynthesis of pyrrolnitrin. *Appl. Environ. Microbiol.* **63**, 2147-2154.
- Han, G. H., Gim, G. H., Kim, W., Seo, S. I. and Kim, S. W. 2012. Enhanced indirubin production in recombinant *Escherichia coli* harboring a flavin-containing monooxygenase gene by cysteine supplementation. *J. Biotechnol.* **164**, 179-187.

13. Hsu, T. M., Welner, D. H., Russ, Z. N., Cervantes, B., Prathuri, R. L., Adams, P. D. and Dueber, J. E. 2018. Employing a biochemical protecting group for a sustainable indigo dyeing strategy. *Nat. Chem. Biol.* **14**, 256-261.
14. Huccetogullari, D., Luo, Z. W. and Lee, S. Y. 2019. Metabolic engineering of microorganisms for production of aromatic compounds. *Microb. Cell Fact.* **18**, 41.
15. Ikeda, M. and Takeno, S. 2020. Recent advances in amino acid production. In: Inui M., Toyoda K. (eds) *Corynebacterium glutamicum*. Microbiology Monographs, vol **23**. pp. 175-226, Springer, Cham, Switzerland.
16. Jung, H. S., Jung, H. B., Kim, H. S., Kim, C. G. and Lee, J. H. 2018. Protein engineering of flavin-containing monooxygenase from *Corynebacterium glutamicum* for improved production of indigo and indirubin. *J. Life Sci.* **28**, 656-662.
17. Kang, M. S. and Lee, J. H. 2009. Cloning and expression of indole oxygenase gene derived from *Rhodococcus* sp. RHA1. *Kor. J. Microbiol. Biotechnol.* **37**, 197-203.
18. Kim, J., Lee, J., Lee, P. G., Kim, E. J., Kroutil, W. and Kim, B. G. 2019. Elucidating cysteine-assisted synthesis of indirubin by a flavin-containing monooxygenase. *ACS Catal.* **9**, 9539-9544.
19. Kim, Y. M., Kwak, M. H., Kim, H. S. and Lee, J. H. 2019. Production of indole-3-acetate in *Corynebacterium glutamicum* by heterologous expression of the indole-3-pyruvate pathway genes. *Microbiol. Biotechnol. Lett.* **47**, 242-249.
20. Koguchi, Y., Kohno, J., Nishio, M., Takahashi, K., Okuda, T., Ohnuki, T. and Komatsubara, S. 2000. TMC-94A, B, C, and D, novel proteasome inhibitors produced by *Apiospora montagnei* Sacc. TC 1093. Taxonomy, production, isolation, and biological activities. *J. Antibiot.* **53**, 105-109.
21. Kubota, T., Tanaka, Y., Takemoto, N., Watanabe, A., Hiraga, K., Inui, M. and Yukawa, H. 2014. Chorismate-dependent transcriptional regulation of quinate/shikimate utilization genes by LysR-type transcriptional regulator QsuR in *Corynebacterium glutamicum*: carbon flow control at metabolic branch point. *Mol. Microbiol.* **92**, 356-368.
22. Lee, J. H. 2009. Research trend about the development of white biotech-based aromatic compounds. *Kor. J. Microbiol. Biotechnol.* **37**, 306-315.
23. Lee, J. H. and Wendisch, V. F. 2017a. Biotechnological production of aromatic compounds of the extended shikimate pathway from renewable biomass. *J. Biotechnol.* **257**, 211-221.
24. Lee, J. H. and Wendisch, V. F. 2017b. Production of amino acids-Genetic and metabolic engineering approaches. *Bioresour. Technol.* **245**, 1575-1587.
25. Lin, Y., Sun, X., Yuan, Q. and Yan, Y. 2014. Engineering bacterial phenylalanine 4-hydroxylase for microbial synthesis of human neurotransmitter precursor 5-hydroxytryptophan. *ACS Synth. Biol.* **3**, 497-505.
26. McKinney, J., Knappskog, P. M., Pereira, J., Ekern, T., Toska, K., Kuitert, B. B., Levine, D., Gronenborn, A. M., Martinez, A. and Haavik, J. 2004. Expression and purification of human tryptophan hydroxylase from *Escherichia coli* and *Pichia pastoris*. *Protein Expr. Purif.* **33**, 185-194.
27. Mora-Villalobos, J. A. and Zeng, A. P. 2018. Synthetic pathway and processes for effective production of 5-hydroxytryptophan and serotonin from glucose in *Escherichia coli*. *J. Biol. Eng.* **12**, 3.
28. Nishizawa, T., Aldrich, C. C. and Sherman, A. D. 2005. Molecular analysis of the rebeccamycin L-amino acid oxidase from *Lechevalieria aerocolonigenes* ATCC 39243. *J. Bacteriol.* **187**, 2084-2092.
29. Pawar, S., Chaudhari, A., Prabha, R., Shukla, R. and Singh, D. P. 2019. Microbial pyrrolnitrin: Natural metabolite with immense practical utility. *Biomolecules* **9**, 443.
30. Rodrigues, A. L., Trachtman, N., Becker, J., Lohanatha, A. F., Blotenberg, J., Bolten, C. J., Korneli, C., de Souza Lima, A. O., Porto, L. M., Sprenger, G. A. and Wittmann, C. 2013. Systems metabolic engineering of *Escherichia coli* for production of the antitumor drugs violacein and deoxyviolacein. *Metab. Eng.* **20**, 29-41.
31. Romasi, E. F. and Lee, J. H. 2013. Development of indole-3-acetic acid-producing *Escherichia coli* by functional expression of IpdC, AspC, and Iad1. *J. Microbiol. Biotechnol.* **23**, 1726-1736.
32. Spaepen, S. and Vanderleyden, J. 2011. Auxin and plant-microbe interactions. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **3**, a001438.
33. Spaepen, S., Vanderleyden, J. and Remans, R. 2007. Indole-3-acetic acid in microbial and microorganism-plant signaling. *FEMS Microbiol. Rev.* **31**, 425-448.
34. Sun, H., Zhao, D., Xiong, B., Zhang, C. and Bi, C. 2016. Engineering *Corynebacterium glutamicum* for violacein hyperproduction. *Microb. Cell Fact.* **15**, 148.
35. van Pée, K. H. and Hölzer, M. 1999. Specific enzymatic chlorination of tryptophan and tryptophan derivatives. *Adv. Exp. Med. Biol.* **467**, 603-609.
36. Veldmann, K. H., Dachwitz, S., Risse, J. M., Lee, J. H., Sewald, N. and Wendisch, V. F. 2019. Bromination of L-tryptophan in a fermentative process with *Corynebacterium glutamicum*. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **7**, 219.
37. Veldmann, K. H., Minges, H., Sewald, N., Lee, J. H. and Wendisch, V. F. 2019. Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for the fermentative production of halogenated tryptophan. *J. Biotechnol.* **291**, 7-16.
38. Wang, H., Liu, W., Shi, F., Huang, L., Lian, J., Qu, L., Cai, J. and Xu, Z. 2018. Metabolic pathway engineering for high-level production of 5-hydroxytryptophan in *Escherichia coli*. *Metab. Eng.* **48**, 279-287.
39. Zhou, N. Y., Al-Dulayymi, J., Baird, M. S. and Williams, P. A. 2002. Salicylate 5-hydroxylase from *Ralstonia* sp. strain U2: a monooxygenase with close relationships to and shared electron transport proteins with naphthalene dioxygenase. *J. Bacteriol.* **184**, 1547-1555.
40. Zhou, Y., Fang, M. Y., Li, G., Zhang, C. and Xing, X. H. 2018. Enhanced production of crude violacein from glucose in *Escherichia coli* by overexpression of rate-limiting key enzyme(s) involved in violacein biosynthesis. *Appl. Biochem. Biotechnol.* **186**, 909-916.

## 초록 : 미생물을 이용한 L-트립토판 유래 방향족 화합물 생산 최근 연구

이지영 · 이진호\*

(경성대학교 식품응용공학부 식품생명공학전공)

방향족 화합물은 화학, 식품, 고분자, 화장품, 제약 산업 등에 이용되는 중요한 물질로, 현재까지 대부분 화학 합성법 또는 식물 추출법으로 만들어진다. 그러나, 화석 연료의 고갈, 지구 온난화, 환경규제의 강화, 식물자원의 과다한 채취 등의 많은 위협요인에 직면하면서 재생 가능한 생물자원을 이용한 미생물을 이용한 생물공학적인 방법으로 방향족 화합물을 생산하는 것은 매우 유망한 대안이다. 대사공학이 합성생물학과 접목되면서, L-트립토판 생합성 경로 유래의 인공 생합성 경로가 재 구축되어 5-히드록시트립토판, 세로토닌, 멜라토닌, 7-염화-L-트립토판, 7-브로모-L-트립토판, 인디고, 인디루빈, 인돌-3-초산, 바이오라세인, 테옥시바이오라세인과 같은 다양한 고부가 화합물을 생산할 수 있게 되었다. 본 총설은 이러한 방향족 화합물의 특성, 용도, 생합성 경로를 요약하였다. 또한 방향족 화합물을 미생물을 이용하여 생산하기 위한 최신의 대사공학 전략과 생산 농도를 올리는데 제기되는 문제들을 극복하기 위한 해결방안 등을 정리하여 보고한다. 시스템 대사 공학에 기반한 균주 개발과 재생 가능한 생물자원을 사용한 배지 및 생물공정의 최적화가 이루어지면 방향족 화합물의 미생물 생산을 위한 상업적으로 실행 가능한 기술 개발을 가능하게 할 것으로 예상된다.