

미생물이 분비하는 천연색소-프로디기오신에 대하여

소명철, 김시춘

오늘 21세기 지식경제의 기둥산업의 하나인 생물산업을 더욱 발전시켜 나라의 경제발전을 적극 추동하고 인민들의 건강증진과 인민생활향상에 이바지하도록 하는것은 사회주의강국건설에서 매우 중요한 문제로 나선다.

론문에서는 사람들의 건강보호와 치료예방사업에서 전망성있는 기능성재료로 주목되고있는 미생물색소인 프로디기오신의 특성과 미생물학적생성과정에 대하여 논의하였다.

1. 미생물색소-프로디기오신

프로디기오신(prodigiosin: PG)은 *Serratia*속과 *Streptomyces*속세균을 비롯한 일부 미생물에 의하여 분비되는 2차대사산물로서 피롤릴피로메텐골격을 가지고있는 천연의 붉은 색소이다.[1, 2]

프로디기오신의 화학명은 5((3-메톡시-5-피롤-2-일리덴-피롤-2-일리덴)-메틸)-2-메틸-3-펜틸-1H-피롤이며 화학식은 $C_{20}H_{25}N_3O$ 이다.

프로디기오신은 광택이 나는 진한 붉은색을 띤 정방형의 뾰족한 결정이다. 빛에 예민하고 물에 용해되지 않으며 알콜과 에테르에 중간정도로 풀리고 클로로포름, 메틸알콜, 아세토니트릴과 DMSO에 용해될수 있다.

*Serratia marcescens*는 프로디기오신을 많이 산생하는것으로 알려져있다. 이 세균은 장내세균과에 속하는 운동성있는 통성혐기성그람음성막대균으로서 보통 표준배지상에서 잘 자라며 균무지를 구별할수 있는 어두운 분홍색의 붉은 색소를 생성하는데 이 붉은 색소가 바로 프로디기오신이다.

오래전부터 *Serratia marcescens*는 조건적병원체로 인정되어왔으나 1950년부터 무해한 부생살아미생물로 간주되었다. 이 균그루는 일반적으로 리용되는 항생제에 대한 저항성을 가진다.

*Serratia marcescens*는 여러가지 배지에서 다 자랄수 있지만 보통 액체배지에서 더 많은 프로디기오신을 생성한다는것이 발견[1]되었다.

프로디기오신생합성을 위하여 리용되는 일반적인 액체배지는 펩톤-효모추출물배지, 펩톤-글리세린배지 등이다.

펩톤-효모추출물배지와 펩톤-글리세린배지에서 프로디기오신생성은 정상적으로 진행되며 이때 배지속의 포도당과 락토즈는 프로디기오신생성에 영향을 미치지 않았다. 이 연구에서 색소생성에 대한 최적조건은 펩톤-효모추출물배지에서 온도 28℃, pH 7, 배양시간 72h로 밝혀졌다.

프로디기오신생성에 효과적인 배지를 찾기 위한 연구가 활발히 진행되는 속에 길금당을 포함하는 배지에서 프로디기오신을 많이 산생하는 *Serratia marcescens*균그루를 찾아냈으며 트리올레인배지를 리용할 때 0.69mg/mL의 프로디기오신을 얻었다는 연구결과도 발표되었다.

또한 포도당과 락토스를 각각 포함하는 배지에 트리올레인을 첨가할 때 각각 1 610~1 616U/세포의 거둠량이 얻어졌다.

토양으로부터 분리한 *Serratia marcescens* UCP1459균그루를 만니톨을 2% 첨가한 6% 목감자폐수에 접종하고 pH 7, 28°C 조건에서 48h동안 배양하여 최고수준의 프로디기오신생성량(49.5g/L)을 기록하였다. 이때 목감자폐수의 당질과 만니톨이 세균세포생장과 프로디기오신생성에서 중요한 역할을 한다고 보았다.

물에 용해되지 않는 프로디기오신은 아세톤과 초산에틸(1:1)용액 또는 에타놀과 염산(9.5:0.5)용액으로 추출한 다음 유기용매와 얇은층크로마토그래프법(TLC)로 정제할수 있다.

프로디기오신은 세균의 활동에 뚜렷한 생리적영향을 주지 않지만 항균, 항진균, 항원충, 항산화 및 항암활성 등을 가지고있는것으로 하여 전망성있는 기능성재료로 주목되고 있다.

2. 프로디기오신의 항암작용

프로디기오신은 이러저러한 부작용이 없이 시험관내 및 생체내에서 암세포에 대한 효과적인 억제작용이 있는것으로 하여 그것의 항암성질을 과학적으로 밝히기 위한 연구[2]가 심화되고있다.

프로디기오신은 사람경부암세포, 조혈기암세포를 비롯한 여러가지 암세포들에 대하여 강한 세포독성을 나타내지만 정상세포에는 아무런 영향도 미치지 않는다.

프로디기오신의 항암작용에서 기본은 아폽토시스촉진작용이다.[3, 4]

프로디기오신은 급성T세포백혈병, 전골수구성백혈병, 골수종과 버키트림과종세포를 비롯한 조혈기암세포그루들과 간암 및 유선암세포, 결장암세포들에서 아폽토시스를 강하게 일으킨다.

사람경부암세포에 대한 프로디기오신의 작용을 MTT법과 NRU법으로 검사한 결과 량의존방식으로 아폽토시스를 일으켰으며 IC₅₀은 MTT법에서 700nmol/L, NRU법에서 680nmol/L로 측정되었다. 사람골수구성백혈병세포(U₉₃₇)에 대한 프로디기오신의 작용을 알라마르칭법으로 검사한 결과 ED₅₀은 70ng/mL로 평가되었으며 DNA결합형광색소인 비스벤즈이미드에 의한 염색에 의하여 핵의 조직학적변화를 검사한 결과 전형적인 아폽토시스성핵의 형태학적변화를 보여주었다.

프로디기오신의 이러한 아폽토시스작용에 대하여 여러가지 물림새가 제기되고있다.

1) 프로디기오신의 pH조절작용[4]

세포내의 pH는 세포의 분열, 성장, 죽음은 물론 세포탐식, 세포배출작용, 세포내수송과 같은 여러가지 세포의 기능에서 중요한 역할을 하고있다. 아폽토시스가 세포내의 pH변화에 의하여 조절되고 일어난다는것은 이미 알려졌다.

사립체의존성아폽토시스의 초기에는 사립체의 알카리화와 함께 세포줄이 산성화되어 pH가 변한다. 이 pH변화로 하여 사립체에서 시토크롬c가 방출되며 카스파제의 시토크롬c활성화가 촉진된다. F-ATP아제와 V-ATP아제억제제는 세포줄의 pH변화를 막음으로써 카스파제활성화를 억제하며 결국 아폽토시스를 저해한다.

프로디기오신은 H⁺/Cl⁻동반수송을 촉진시켜 액포의 H⁺-ATP아제(V-ATP아제)를 억제하여 세포내산성화를 일으키며 결국은 아폽토시스를 일으키게 된다.

실례로 사람의 유선암세포들은 V-ATP아제를 과잉발현하여 비암성세포들보다 더 높은

pH를 유지하는데 프로디기오신은 이 유선암세포들에서 리조솜의 산성화를 억제하고 pH를 낮추어 아폽토시스를 일으킨다. 이것은 사람의 전골수구성백혈병세포와 결장암세포에 대한 연구에서 확인되었다.

이처럼 프로디기오신은 특이적인 막수송인자들에 대한 영향에 의하여 세포의 pH를 조절함으로써 아폽토시스를 일으킨다.

2) 프로디기오신의 세포주기억제작용

세포주기와 관련된 단백질들과 세포질pH의 항상성은 연관되어있다. 그러므로 프로디기오신은 세포주기에도 영향을 미치게 되며 아폽토시스를 일으키게 된다.

프로디기오신은 주로 G1-S 이행정지를 통하여 암세포의 증식을 억제한다. 프로디기오신이 간암세포그룹과 유선암세포그룹에서 세포주기에 영향을 주며 아폽토시스를 일으킨다는 것이 알려졌다.

프로디기오신은 사이클린의존키나제억제인자인 P27의 발현을 억제하여 세포의 죽음을 초래한다. P53종양억제유전자의 결손 또는 이상은 암의 발생과 진전을 가져오는데 다른 화학약제들과 달리 프로디기오신은 P53에 의존하지 않고 아폽토시스를 억제하는 특성을 가지고있다.

3) DNA분열인자로서의 프로디기오신[6]

DNA와 결합하는 분자들은 DNA복제와 유전자발현을 비롯한 세포의 기능에서 중요한 역할을 한다.

프로디기오신은 소수성분자인것으로 하여 막을 통하여 자유롭게 확산될수 있다. 평면의 프로디기오신결격은 DNA분자에 끼워질수 있으며 프로디기오신의 메톡시기와 결격의 질소들은 수소결합부위로 되어 DNA와의 결합을 촉진하게 된다.

또한 중성pH에서 프로디기오신은 양성을 띠게 되는데 이때 DNA라선의 음성을 띤 린산기들과의 정전기적호상작용이 있게 된다. 더우기 프로디기오신은 전자를 많이 가지고있는것으로 하여 Cu^{2+} 의 환원을 활성화시켜 동이 촉매적작용을 하는 산화성두오리사슬DNA의 분열을 촉진시킬수 있다. 실험으로 암세포에서 동의 함량은 높다. 건성비암성유선조직에서 동의 평균농도는 0.000 147%지만 암성조직에서는 0.000 512%로까지 높아진다. 즉 프로디기오신은 DNA와 호상작용하여 DNA분열을 촉진시켜 아폽토시스를 일으킬수 있다.

이처럼 프로디기오신은 여러가지 물질새로 암세포에서의 아폽토시스를 촉진하는것으로 하여 강한 항암성을 나타낸다.

현재 프로디기오신은 부작용이 없고 항암효과가 뚜렷하며 미생물로부터 배양할수 있는 천연재료인것으로 하여 전망성있는 약물원천으로 주목되고있으며 미생물제제로서 적은 원가로 부작용이 없는 효과적인 기능성재료를 개발할수 있게 한다.

3. 당뇨병치료에서 프로디기오신의 리용[1, 4, 5]

당뇨병과 그 합병증은 암과 심장혈관질병과 함께 세계적으로 높은 치사률을 가진 질병들이다. 당뇨병환자들은 정상사람들에 비해 실명, 콩팥질병 그리고 심장병들과 같은 합병증들로 고통을 받는다.

현재로서는 인슐린에 의한 치료로 당뇨병의 급성 혹은 치명적인 증상들이 완화될수 있지만 장기간의 합병증들은 예상수명을 감소시킨다.

당뇨병은 인슐린의존성당뇨병(I형)과 인슐린비의존성당뇨병(II형)으로 분류된다.

인슐린의존성당뇨병은 인슐린을 생성하는 췌장의 β 세포들의 손상에 의하여 일어나는데 그것들은 인슐린량의 감소에 의하여 마침내는 고혈당증을 초래한다. 대부분의 인슐린의존성당뇨병은 병적증상이 없는 동안에 일어나는 진행성 β 세포파괴의 결과이며 흔히 여러해동안 확대된다.

인슐린의존성당뇨병은 또한 자기면역질환으로 간주되어왔다.

면역세포들은 아직 다 알려지지 않은 여러 인자들에 의하여 활성화되어 β 세포들을 파괴하고 그다음 당뇨병을 일으킨다.

인슐린은 근육, 간장 혹은 지방의 세포들에 작용하여 포도당대사를 촉진시키고 혈액에서의 포도당수준을 낮춘다. β 세포들이 파괴되는 결과 혈액에서 인슐린의 양이 감소하면 근육이나 간세포에서 포도당대사의 비활성화가 초래된다. 그것은 결국 당뇨병으로 이어지게 된다.

대부분의 당뇨병연구는 인슐린의존성당뇨병의 예방과 치료에로 지향되고있으며 당뇨병치료를 위한 대부분의 치료전략들도 β 세포파괴를 예방하기 위한 자기면역응답의 억제와 조절에로 지향되고있다. 자기면역질환, 인슐린의존성당뇨병은 세포성면역의 비정상성이 증가하는데로부터 생긴다.

췌장 β 세포들의 파괴를 예방하기 위한 여러가지 면역요법들이 시도되었다. T림파구를 죽임으로써 당뇨병의 발생을 억제하는 방법과 T세포의존성항원들에 대한 항체를 인식하는 대립식세포들에 의한 T세포의 상실이 당뇨병을 억제한다는것은 알려져있었다.

현재까지도 세계적으로 면역억제요법에 대한 연구들이 계속되고있지만 어쨌든 당질성코르티코이드들과 찌클로포스파미드를 리용하는 당뇨병치료는 거의나 성공하지 못하였다.

비록 당뇨병에서 시클로스포린A, 리파미핀과 FK506의 리용에 대한 연구가 장려되는 것처럼 보이지만 전신성면역억제요법은 감염성 및 약물유인성콩팥 및 간손상을 포함하는 여러가지 합병증들을 나타낸다.

최근에 많은 연구자들은 아무런 부작용도 없는 인슐린의존성당뇨병치료약을 찾아내고 개발하기 위하여 많은 노력들을 기울이고있다. 당뇨병이 면역억제약으로 예방되거나 치료될수 있다고 할지라도 이러한 제제들은 간장 혹은 콩팥에 대한 면역억제와 독성과 같은 일부 부작용들을 일으킬수 있다.

최근에 연구자들은 새로운 면역억제제로서 *Serratia marcescens*로부터 얻은 프로디기오신이 부작용이 없이 자기면역질환들을 예방하고 치료한다는것을 확증하였다.

프로디기오신은 당뇨병을 예방하고 치료하기 위한 활성성분으로서 작용한다.

연구자들은 사이토카인산생의 억제에 대한 검사를 진행하고 프로디기오신의 당뇨병억제효과가 면역응답에 대한 그것의 조절에 기인된다는것을 확인한데 기초하여 당뇨병의 예방과 치료에 대한 프로디기오신의 효과를 확증하였다.

당뇨병을 일으킨 흰생쥐들을 대상으로 *Serratia marcescens*로부터 얻은 프로디기오신을 하루건너 한번씩 10mg/(kg·d)씩 복강내주사하였는데 대상들의 특성에 따라 적용량과 방법, 투여시간 등은 약간씩 차이날수 있다.

프로디기오신에 의한 당뇨병의 예방과 치료과정에 뇨당이나 혈당수준을 대조와 비교한 결과 유의하게 낮아지는것이 관찰되었다.

일반적으로 당뇨병에 걸린 흰생쥐들은 몸질량이 감소하게 되며 당뇨병증상이 나타난 후 2주내에 죽게 된다. 그러나 프로디기오신을 주입한 흰생쥐들은 몸질량이 감소되지 않았고 죽지도 않았으며 콩팥과 간장, 폐에서 아무런 독성도 나타나지 않았다. 이 결과는 프

로디기오신은 어떠한 부작용도 없이 당뇨병을 치료할수 있을뿐아니라 죽음을 막을수 있다는것을 보여주었다.

연구결과로부터 프로디기오신이 림파구의 사이토카인산생을 조절한다는것이 명백해졌으며 프로디기오신이 자기면역응답들을 억제함으로써 β 세포들의 파괴를 막고 당뇨병을 예방치료하는 약제로 된다는것이 검증되였다.

이러한 연구성과들은 여러 분야들에서 값죽으면서도 효과가 큰 미생물색소—프로디기오신의 응용전망을 보여주고있다.

참 고 문 헌

- [1] A. V. Samrot et al.; International Research Journal of Biotechnology, 2, 5, 128, 2011.
- [2] R. Kavitha et al.; International Journal of Parm. Tech. Res., 2, 1, 784, 2010.
- [3] P. T. Richardo et al.; Biochemical Pharmacology, 66, 1447, 2003.
- [4] T. Nakashima et al.; Biological Pharmacology Bulletin, 28, 12, 2289, 2005.
- [5] Patricia da Silva Melo et al.; Toxicology Letters, 116, 237, 2000.
- [6] Ran Zhang et al.; International Journal of Biological Macromolecules, 2, 88, 2017.

주체109(2020)년 1월 5일 원고접수

On the Natural Pigment Produced by Microorganism—Prodigiosin

So Myong Chol, Kim Si Chun

Prodigiosin is the natural red pigment produced by some microorganisms such as *Serratia*, *Pseudomonas* and *Streptomyces*.

Prodigiosin has antifungi, antiprotozoa, antioxidant and anticancer activities etc., therefore it is watched as a prospective functional substance.

Keywords: pigment, prodigiosin