

미생물정보전달조절에 의한 병해방지의 가능성

김철우

위대한 령도자 김정일동지께서는 다음과 같이 교시하시였다.

《수학, 물리학, 화학, 생물학을 비롯한 기초과학을 발전시켜 그것이 나라의 과학기술을 발전시키는데 더 잘 이바지하도록 하여야 하겠습니다.》(《김정일선집》 증보판 제11권 138페이지)

많은 세포로 되어있는 생명체는 다세포생물로 불리우고있다. 사람은 뇌, 심장, 근육 등, 식물은 뿌리, 줄기, 잎이라는 복잡한 조직과 기관을 여러개의 세포가 구성하고있다. 매개 기관의 세포는 여러가지 호르몬을 분비하여 몹시 변하는 외부환경조건에 적응하거나 몸안환경을 조절한다. 호르몬은 체내의 세포사이를 오가는 중요한 정보전달물질이다. 또한 곤충에서는 먹이의 존재나 배우자의 존재를 전달하는 페로몬이 알려졌는데 개체의 활동을 극적으로 변화시키는 중요한 정보전달물질로 작용한다. 호르몬이나 페로몬은 다세포생물에서 매우 중요한 정보전달물질이다. 그러나 이러한 화학물질에 의한 정보전달이 고등한 다세포생물에만 필요한것이 아니라 하등한 단세포생물에서도 정보전달물질이 필요하다는것이 알려진것은 극히 최근이다.

최근 전형적인 단세포생물인 세균에서 흥미있는 현상이 밝혀지기 시작하였다. 세포 혼자서 제각기 행동한다고 보았던 세균이 사실은 집단행동을 하며 이때 세포들은 정보전달물질에 의하여 서로 신호를 주고받고있다는것이다. 실험으로 병원성세균은 같은 무리군의 밀도가 낮을 때는 헛되게 독소(독성물질이나 분해효소 등)를 생성하지 않고 먹이활동과 증식만 한다. 그러나 세균밀도가 일정한 한계이상으로 높아지면 그것을 인식한 매개 세포가 생물막(균체밖다당 등의 점성이 높은 물질로 둘러싸인 군무리)을 형성하여 외부의 공격으로부터 자기를 지키고 일제히 독소를 대량생산하여 숙주세포로의 공격을 개시한다.

이러한 집단적인 행동양식의 변화는 병원성세균에서만이 아니라 유용세균에서도 나타나는데 식물의 뿌리에 공생하는 질소고정균, 유기물합성분해세균 등에서 여러건 보고되였다.

이렇게 균밀도에 반응하여 행동양식을 변화시키는 물림새를 균체한계밀도인식(quorum sensing)이라고 하며 이러한 균체한계밀도인식물림새는 최근 세균에서 보편적으로 나타나는 물림새라는것이 밝혀져 주목을 끌고있다. 이 물림새에서 중심적인 역할을 담당한 물질이 쿼오르몬(quorumone: 균체한계밀도인식신호물질)으로 불리우고있다.

세균이 쿼오르몬에 의하여 균밀도를 인식하는 물림새는 다음과 같다.

쿼오르몬은 세포밖에 분비되며 균의 증식에 비례하여 그 농도가 높아진다. 균밀도가 $10^6 \sim 10^7$ 세포/mL이상일 때 쿼오르몬의 농도가 한계값(약 1nmol/L)을 넘으면 각 세포에서 특성의 유전자무리를 발현시킨다고 보고있다. 병원성세균인 경우 쿼오르몬이 병원성유전자발현을 유도하는데 결국 쿼오르몬은 병원성세균에게 숙주공격을 명령하는 정보전달물질로 작용한다.

단세포생물인 세균에서도 다세포생물의 호르몬이나 페로몬과 같이 환경적응을 위한 세포사이의 정보전달물질인 쿼오르몬의 존재가 확인된것은 식물병방지에서 커다란 의의를 가

진다. 여기서는 세균에서 알려지고있는 정보전달의 일면을 소개하고 병방지에서 어떤 문제를 해결할수 있는가를 보려고 한다.

1) 식물병방지에서 쿠오르몬

쿠오르몬에 의한 균체한계밀도인식물림새는 처음 오징어 등의 해양생물에 공생하는 발광세균에서 발견되었다. 발광세균인 *Vibrio fischeri*의 균밀도가 높으면 발광에 필요한 유전자가 쿠오르몬의 유도를 받아 생물발광을 일으킨다. 최초의 발견이 생물발광이라는 신비한 현상이었는데 이러한 현상이 병원성세균의 대부분에 균체한계밀도인식물림새가 작용하고 있다는것이 밝혀지고 마침내 세균병방지를 위한 연구에서 성공할수 있다는것이 알려져 쿠오르몬의 연구는 세계적인 주목을 끌게 되었다.[5, 6]

쿠오르몬작용물림새를 리용하여 식물에서 물경병의 발생을 방지한것을 들수 있다.

물경병균 *Erwinia carotovora*는 N-아실-L-호모세린락톤(AHL)으로 불리우는 쿠오르몬을 분비하는데 균밀도에 비례하여 쿠오르몬농도가 높아지고 일정한 값(약 1nmol/L)을 넘으면 펙틴분해효소 등을 대량으로 생성하여 숙주를 공격한다. 연구자들은 AHL을 분해하는 효소인 AHL락토나제유전자를 담배와 감자에 도입하여 물경병에 강한 저항성을 가지게 하는데 성공하였다. 이것은 AHL락토나제가 물경병균의 쿠오르몬인 AHL을 분해하여 물경병균이 쿠오르몬농도가 높아지는것을 인식할수 없게 하며 그 결과 펙틴분해효소 등의 병원성유전자가 유도되지 못하게 하기때문이다.

쿠오르몬이 분해되면 병원성세균은 병원성을 발현하지 못하게 된다. 병원성세균의 쿠오르몬농도를 낮추어 병원성발현을 억제하는 이 수법을 균체한계밀도억제법(Quorum-quenching)이라고 부르고있다.[3, 4] 이 수법을 리용하면 세균의 생존을 직접 위협하지는 않고 병원성발현만을 억제하므로 항생물질치료에서처럼 내성균이 출현할수 있는 경향성이 있다. 병원성세균을 죽이지 않고 병의 발생을 막는 쿠오르몬을 열쇠로 하는 이 새로운 수법은 균체밀도인식물림새를 가진 각종 병원성세균에 널리 응용될수 있는 가능성이 있다.

균체한계밀도인식물림새에 대하여 몇가지 견해가 제기되었는데 아직 해명되지 않은 부분도 있다.[5]

그것을 보면 먼저 세균세포안의 쿠오르몬생합성효소가 쿠오르몬을 생성한다. 생성된 쿠오르몬은 세포막을 거쳐 세포밖으로 분비된다. 균밀도가 낮을 때에는 균체밖의 쿠오르몬농도가 높지 않으나 균밀도가 높아지면 쿠오르몬의 농도도 함께 높아지고 그것이 한계값을 넘으면 외계에 분비되었던 쿠오르몬이 다시 세포막을 통과하여 세포안으로 되돌아와 쿠오르몬접수체와 결합한다. 쿠오르몬과 결합한 접수체는 그 구조와 성질이 변화되어 직접 또는 간접적으로 각종 유전자의 발현을 유도하게 된다.

쿠오르몬분해능력을 가진 담배 등이 물경병균의 침해를 받지 않는것은 물경병균의 쿠오르몬이 재조합식물이 생산하는 쿠오르몬분해효소에 의하여 분해되어 쿠오르몬이 쿠오르몬접수체와 결합하지 못하여 병원성유전자가 유도되지 못하기때문이다.

2) 쿠오르몬의 종류

쿠오르몬의 화학구조는 세균의 종류에 따라 다르며 또한 한 균종이 여러개의 쿠오르몬을 생성한다는것이 밝혀졌다.[1, 3]

N-아실-L-호모세린락톤(AHL) 제일 잘 알려진 쿠오르몬이다. 초기에 발견된 발광세

균의 쿠오르몬도 이 형이며 일부 연구자들이 쿠오르몬을 분해함으로써 세균병방지에서 처음으로 성공한것도 AHL형의 쿠오르몬이었다.[7]

그람음성세균에는 AHL형의 쿠오르몬을 생성하는것이 많다. AHL은 고리로 이루어진 아미노산의 호모세틴락톤에 기름산부분(아실기)의 길이나 구조에서 차이가 있는것이 여러개 알려졌고 균종에 따라 또는 유도되는 유전자에 따라 쿠오르몬의 종류가 다르다.

그람음성세균의 기타 쿠오르몬 그람음성세균의 쿠오르몬에는 기름산에스테르형과 AI-2형으로 불리는 푸라노실붕산염디에스테르(furanosyl borate diester) 등이 알려져있다. AI-2는 그람양성세균과 공통의 쿠오르몬이라고 보고있다. 또한 *E. coli* O-157의 병원성을 억제하는 쿠오르몬 AI-3이 있다는것이 알려졌는데 아직 화학구조까지는 결정되지 않았다. 쿠오르몬은 약 1nmol/L정도의 낮은 농도에서 작용하기때문에 추출, 정제가 어려워 화학구조가 알려지지 않은것이 많다.

그람양성세균의 쿠오르몬 그람양성세균에는 A-factor로 불리는 쿠오르몬이 알려져있는데 이것이 방선균의 포자형성, 항생물질생산 등 2차대사를 유도한다. 펩티드형의 쿠오르몬을 생산하는것으로는 젖산균 등이 알려져있다. 젖산균이 생성하는 이 펩티드형의 쿠오르몬이 항균성을 가진다는것도 밝혀졌는데 일명 박테리오신으로 불리우고있다.[4]

3) 균체한계밀도인식물질림새를 가지고있는 세균들의 실례

균체한계밀도인식물질림새는 이미 50종이상의 세균에서 확인되였다. 이 물질림새는 발광세균을 비롯하여 병원성세균, 젖산균, 항생물질생성균, 유해유기화합물분해세균 등에서 확인되였는데 구체적으로 보면 다음과 같다.

병원성세균 식물병원균으로서 물경병균(*E. carotovora*), 청고병균(*Ralstonia solanacearum*), 흑부병균(*Xanthomonas campestris*), 뿌리끝암종병균(*Agrobacterium tumefaciens*) 등이다. *A. tumefaciens*는 식물생물공학에서 중요한 미생물로도 알려져있다.

사람과 동물의 병원균으로서는 콜레라균(*Vibrio cholera*), 록농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 세라찌아균(*Serratia* sp.), 살모넬라균(*Salmonella typhimurium*), 이삭기원인균(*Streptococcus mutans*) 등이다.

유용세균 질소고정균의 한 종인 뿌리혹균(*Rhizobium* sp.), 유기화합물분해균의 한 종인 *Ralstonia eutropha*, 항생물질인 페나진을 생성하는 형광성 *Pseudomonas aureofaciens*, 스트렙토미세스를 생성하는 *Streptomyces* sp., 발광세균들인 *Vibrio fischri*[6], *V. harveyi* 등에서 이 물질림새가 확인되였다.

4) 쿠오르몬을 분해하는 균

AHL의 분해균과 그 효소 세균은 쿠오르몬에 의하여 세포사이의 정보전달을 진행하고있는데 그것을 저해하고 자기의 세력확대를 노리는 다른 세균이 존재한다고도 볼수 있다. 균체한계밀도억제법을 발견한 학자들은 AHL(물경병균의 쿠오르몬)을 분해하는 미생물을 탐색하였는데 *Bacillus* sp.가 강한 활성을 나타낸다는것을 발견[7]하였다. 이 균은 AHL의 고리모양부분을 해체하는 AHL락토나제활성을 가지고있다. 더우기 이 균을 길항균으로 리용하는것도 가능하다는 견해도 있다.

AHL을 분해하는 균으로서 학자들은 그밖에도 *Variovorax paradoxus*를 주목하고있다. 이 균은 AHL안의 아미드결합을 절단함으로써 AHL이 활성을 나타내지 못하게 한다.

쿠오르몬을 분해하는 균의 작용방식 연구자들은 AHL과는 다른 형의 쿠오르몬을 분해하는 균 *Ideonella* sp.를 발견하고 이 균에 의하여 청고병균의 병원성발현이 억제된다는것을 밝혔다.[1]

쿠오르몬을 분해하는 이러한 균은 다른 세균의 균체한계밀도인식물림새를 혼란시키는 것으로써 자기의 세력을 확장하는 방식을 취한다고 보고있다. 토양속이나 식물체에서 일어나는 미생물상의 급격한 변화를 이해하는데는 이 쿠오르몬분해가 암시로 될수 있다.

5) 환경쿠오르몬

환경호르몬이라는 말은 많은 사람들에게 알려져있다. 화학적으로 합성한 물질이나 다른 종의 생물이 만드는 물질이 어떤 종의 생물에 호르몬과 같은 작용을 나타내는 물질을 말하는데 세균의 쿠오르몬에서도 같은 현상이 확인되고있다.[2]

식물이나 동물이 쿠오르몬류사물질을 생성하여 세균에 영향을 준다는 증거들이 발표[7]되고있다.

홍조류인 *Delisea pluchra*는 푸라논(furanon)으로 불리우는 물질을 생성한다.[7] 푸라논은 AHL과 화학구조가 매우 유사하며 AHL의존성의 균체한계밀도인식물림새를 저해한다. 이것은 푸라논이 AHL접수체와 결합하여 AHL의 수신을 저해하기때문이라고 보고있다. 또한 화학구조는 명백히 밝혀지지 않았지만 완두, 도마도 등 고등식물의 마쇄액이 *Serratia*균에 AHL형쿠오르몬과 같은 활성을 나타낸다는것이 밝혀졌다.[2] 더우기 *E. coli* O-157은 사람호르몬인 아드레날린을 쿠오르몬으로 접수하고 병원성유전자를 유도한다[3]는 자료도 있다.

쿠오르몬이 세균사이의 정보전달만이 아니라 동물이나 식물 등 다세포생물과의 정보전달에도 관여한다는것은 흥미있는 문제이다. 이로부터 세균은 쿠오르몬을 매개로 식물 등 다세포생물과의 정보전달을 진행하고있다고 보고있다.

6) 길항물질을 리용한 균체한계밀도억제법

쿠오르몬과 비슷한 구조의 화학물질을 합성하고 그것을 쿠오르몬의 수신을 저해하는 길항물질로 리용하여 세균병을 막아보려는 연구도 진행되고있다. *Pseudomonas aeruginosa*는 동식물에 공통적인 병원성을 가진 세균으로 알려져있는데 특히 면역기능이 약한 사람에 대해서는 심각한 증상을 나타내는 감염균으로 되고있으며 이로부터 길항물질합성연구가 적극적으로 진행되고있다.

또한 젖산균이 생성하는 박테리오신은 항균성물질로서 연구되어왔는데 최근에는 이것이 쿠오르몬으로서 작용한다는것이 밝혀졌다.[5] 박테리오신이 항균성을 가진다는것은 다른 세균의 정보전달을 저해할 가능성이 있다는것을 보여주는것이다.

맺 는 말

쿠오르몬에 의한 세균사이의 정보전달에 대한 문제는 식물병방지의 견지에서 매우 중요하며 병원성세균의 쿠오르몬교신을 방해하는 특성을 가진 균을 탐색하는것이 새로운 길항균탐색법으로서 주목되고있다. 만약 식물에 쿠오르몬을 분해하거나 생성하는 기능이 있다면 그 성질을 적극적으로 리용한 저항성품종의 육종이 가능할수 있지만 식물의 쿠오르몬분해 등의 기본적인 원리가 해명되지 않은 상태에서는 이에 대한 기초연구가 심화되어야 한다.

쿠오르몬을 식물병방지에 리용하기 위해서는 병원성세균의 주요한 병원성유전자를 찾고

그 유전자를 유도하는 쿠오르몬을 정확히 찾아 화학구조를 결정하는것이 급선무이다.

이러한 연구가 심화되면 쿠오르몬의 화학구조의 차이를 리용하여 유용세균의 활성을 높이고 병원성세균의 활성만을 억제하는 미생물선택적인 수법을 개발할수도 있을것이다. 유용한 세균도 죽이는 항생물질과는 달리 유해한 세균의 활동만을 선택적으로 억제하는 쿠오르몬에 대한 연구는 식물병방지를 목적으로 지금까지 없던 독특한 생물학적방법을 찾을 수 있게 할것이다.

참 고 문 헌

- [1] Y. H. Dong et al.; Nature, **411**, 813, 2001.
- [2] S. B. Von Bodman et al.; Annu. Rev. Phytopathol., **41**, 455, 2003.
- [3] Robert Burns; Plant Pathology, Humana Prees, 6~121, 2009.
- [4] R. N. Strange et al.; The Role of Plant Pathology in Food Safety and Food Security, Springer, 7~15, 2010.
- [5] Bruce Alberts et al.; Molecular Biology of the Cell, Garland Science, 215~356, 2015.
- [6] 米山勝美; 日本植物病理学会報, **81**, 3, 17, 2015.
- [7] 久保康之; 日本植物病理学会報, **78**, 3, 24, 2012.

주체107(2018)년 4월 5일 원고접수

Possibility of Infection Damage Prevention by Bacterial Signaling Control

Kim Chol U

Numerous pathogenicity bacteria employ a cell-to-cell signaling mechanism, termed quorum sensing, for controlling gene expression in response to population density. Recently, this phenomenon has been discovered in *Escherichia coli*, and while pathogenic *E. coli* utilize quorum sensing to regulate pathogenesis. The substance that plays a central role in this mechanism is called quormone. It is excreted out of cells and its concentration increases in proportion to the bacterial proliferation.

Key words: pathogenicity bacteria, quormone