

세균의 적정밀도 인식 신호전달 차단 연구:

항감염제 개발을 위한 새로운 표적

글 _ 이정기 _ 한국생명공학연구원 미생물유전체연구실

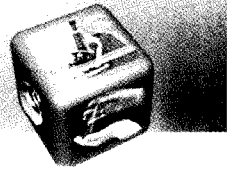
1. 서 론

인간이 서로 간의 의사소통을 위해 언어를 사용하듯이, 세균의 경우도 외부 환경 변화를 신속히 감지하여 효과적으로 대응하기 위해서 주변동료들과 소통할 수 있는 세균만의 독특한 화학적 언어를 사용하는 것으로 알려져 있다 (1). 특히, 일정 세포농도에 도달했을 때 자신이 생산하는 화학적 언어를 통해 동료의 수를 인지하고 그에 따라 특정 유전자의 발현을 일시에 함께 조절하는 것을 적정밀도 인식 (Quorum Sensing: QS) 기전이라 하며, 많은 세균들에서 광범위하게 존재한다 (1, 2). 이와 같이 세포의 밀도에 의존해 유전자의 발현을 조절하는 Quorum sensing의 신호물질로 그람 음성세균은 주로 *N*-acyl-homoserine lactone (AHL) 계열의 화합물을 생산하며, AHL 이외에도 quinolone계 항생제와 유사한 2-heptyl-3-hydroxy-4-quinolone 및 cyclic dipeptides와 같은 신호물질이 *Pseudomonas aeruginosa*에서 보고되었다 (3, 4). 한편, 그람 양성세균은 신호물질로 oligopeptide를 주로 사용하며 (5), 그람 양성과 음성 세균에 공통적으로 존재하여 'universal signal' 로서 알려진 autoinducer-2 (AI-2)로는 furanosyl borate diester가 알려져 있다 (6). 이들 QS 중 AI-1 인 AHL을 이용

한 QS 기작이 가장 널리 알려져 있으며, 이러한 AHL은 그람 음성세균에서만 보고되어 있다. 특히, Quorum sensing은 많은 병원성 세균에서 병독성과 밀접하게 관련되어 있기 때문에, QS 신호전달의 차단 (anti-quorum sensing; Anti-QS)을 통한 QS 기전의 교란은 새로운 항생제 개발의 실마리가 될 수 있을 것이다 (7, 8, 9, 10). QS이 비교적 많은 병원성 세균에서 광범위하게 존재하는 것으로 보고되고 있기 때문에, 항생제 개발을 위한 Anti-QS 전략은 그 적용 범위가 상당히 넓을 것이다. 따라서 최근 일부 제약회사를 비롯한 많은 연구자들이 QS를 대상으로 하는 새로운 항균표적 연구와 다양한 Anti-QS 전략 연구를 통해 병발 신호전달체계를 차단하고자 하는 새로운 항감염제 (anti-infective agent) 개발 연구를 진행하고 있다 (11, 12, 13, 14). 따라서, 본 총설에서는 Anti-QS에 관한 최근 연구 동향에 대해 소개하고, 그 중에서도 특히 AHL 신호물질 분해효소와 관련한 quorum quenching에 관한 연구에 관해 중점적으로 기술하고자 한다.

2. Quorum Sensing과 세균병

QS는 인간을 비롯한 다양한 동식물 숙주에 대한 세

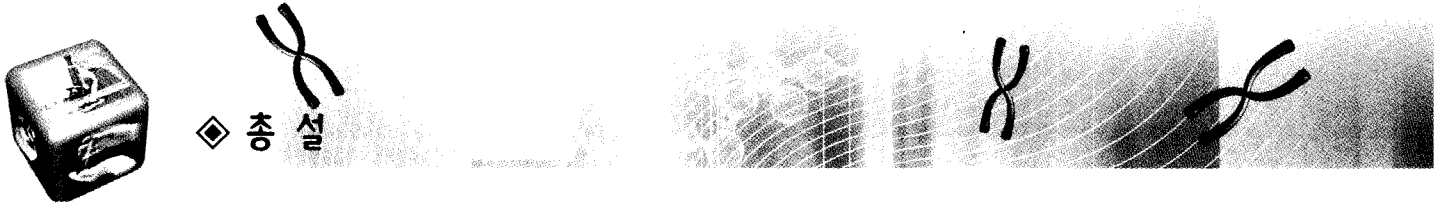


균병의 병발에 관여한다. 많은 병원성 세균에 있어 QS 과 같은 신호전달 기전은 세균 자신이 숙주의 방어체계를 피하면서 효과적으로 숙주를 공격하여 감염에 성공하기 위한 전략으로 사용한다 (2). 만일 병원성 세균의 개체수가 숙주를 공격하여 병을 일으키기에 충분치 못한 밀도에서 세균들이 병독성 요소 (virulence factor) 들을 생산한다면, 불필요한 에너지의 낭비를 초래할 뿐만 아니라 숙주의 면역기작을 유발하여 오히려 숙주에게 제압당하게 될 것이다. 따라서 세균들은 효과적인 숙주 감염을 위해서 일정농도의 개체수에 도달해서 병원성을 나타내기 위해 충분한 세균밀도가 되었을 경우에만 감염에 필요한 다양한 병독성 요소 유전자의 발현을 촉진하여 모든 세포가 일시에 숙주를 공격하도록 유도하는 QS 전략을 발전시켜 왔다 (15). 대표적인 예로서 섬유성낭포증 (cystic fibrosis) 환자의 호흡기 감염에 대한 원인균인 *Pseudomonas aeruginosa* 및 *Burkholderia cepacia*와 포유류에 대한 기회적 병원균인 *Serratia liquefacience*, 어병원균인 *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio anguillarum*, 식물 병원균인 *Erwinia carotovora*, *Agrobacterium tumefaciens* 등이 QS를 통해 여러 종류의 병독성 요소의 생산을 조절하여 다양한 숙주에서 세균병을 일으키는 것으로 알려져 있다 (16). 가장 많은 연구가 이루어진 *P. aeruginosa*의 경우, 병원성과 관계된 많은 유전자들 (clastase, proteases, rhamnolipids, lectin, hydrogen cyanide, catalase, exotoxin A, biofilm, siderophore)의 발현이 AHL을 이용한 QS를 통해 조절된다 (17). *P. aeruginosa*는 두 종류의 신호물질인 OdDHL과 BHL이 LasIR과 RhIR에 의해 합성되어, 감염과정 중 다양한 상태에 따라 여러 병원성 인자의 순차적인 유전자 발현을 유도한다. 또한 대표적 식물병원균인 *Erwinia carotovora* 역시 기회적 감염균으로서 숙주와 세균 사이의 상호 반응에 세균의 밀도가 중요한 영향을 미친다. *E. carotovora*는 CarI/ExpI로부터 OHHL를 생성하여 pectinase, polygalacturonase 및 cellulase 등 여러 종류의 세포의 효소의 발현을 유도하여 감자를

비롯한 많은 농작물들의 무름병 (soft rot)을 일으키는 요인으로 알려져 있다 (18, 19). 어류 병원성 세균인 *A. hydrophila*는 BHL을, *V. anguillarum*의 경우는 N-3-oxo-decanoyl-L-homoserine lactone (ODHL)을 각각 생합성하여 serine protease의 발현을 조절하는 것으로 알려져 있다 (20, 21). 이밖에도 냉동 및 냉장 식품이나 기타 식품 중에 존재할 수 있는 세균들은 병원성을 나타내지 않고 존재하다가 외부의 어떤 환경 변화에 의해 신호물질을 생산하여 축적하게 되면 병독성 요소를 생산하는 병원성 미생물로 변할 수 있는 가능성이 상존하고 있다. 한편 이러한 시료중의 신호물질을 조사함으로써 시료 중에 존재하는 세균을 검출하고 또한 세균의 양을 정량 할 수 있는 가능성도 보고되었다 (22).

3. Quorum Sensing에 의한 Biofilm 형성 및 항생제 내성

병원성 세균의 병발에 관여하는 많은 병독성 요소 가운데 하나인 생물막 (biofilm)의 형성도 QS에 의해 조절되는데, 모든 세균 감염의 65%가 이러한 생물막과 관련되어 있다 (23, 24). 생물막의 형성을 위해 소수의 세균이 먼저 적당한 표면에 정착하여 군락을 이룬 후 충분한 세균 수에 이르게 되면 QS의 신호물질에 의해 특정한 유전자가 발현되어 점액성을 띤 고분자 다당류의 구조화된 생물막을 형성하게 된다 (24). 이러한 생물막은 작은 통로로 잘 조직화되어 있어, 이를 통해 세균의 성장을 위한 영양분과 산소가 공급되지만, 병원균에 의한 생물막 형성은 약물의 투과뿐만 아니라 면역계의 접근을 저해하여 세균병의 치료를 어렵게 한다. 따라서 어떤 항생제가 특정 병원균에 대해 효과적임에도 불구하고, 생물막을 효과적으로 투과하지 못하기 때문에 항생제 내성의 문제를 일으키는 주요한 원인 중의 하나로 생각되고 있다 (25). *P. aeruginosa* 경우 역시 섬유성낭포증 환자의 폐에서 생물막을 형성하고 있기 때문에 생물막 형성 억제제가 새로운 치료제 개발을 위한 좋은



중 설

표 1. Potential targets and strategies for Anti-quorum sensing

Level of disruption	Target	Strategy
AHL signal generation	AHL synthase Synthesis of fatty acyl acyl carrier protein (ACP)	Direct inhibitors of AHL synthases Inhibitors of fatty acyl-ACP charging
AHL signal reception	Signal molecule Signal molecule Signal molecule Receptor (regulator)	Signal turnover using AHL-degrading enzymes and AHL-degrading bacteria Signal sequestration by antibodies of AHL Signal competition by AHL antagonists Inhibitors of regulator proteins

표적이 될 수 있음을 시사하고 있다 (26).

4. 새로운 항감염제 개발을 위한 Anti-Quorum Sensing 전략

기초적인 연구에 머물러 오던 QS에 관한 연구가 최근 새로운 개념의 항생제를 개발하기 위한 표적으로 부상하면서, Anti-Quorum Sensing (Anti-QS)을 위한 전략 개발 및 관련 표적들의 발굴과 같은, 세균병 제어 위한 새로운 접근방법이 시도 되고 있다 (11, 12, 13, 14). QS의 신호전달 체계의 교란 혹은 차단을 위한 Anti-QS 전략으로서, 표 1에 정리한 바와 같이 QS의 신호물질 발생, 신호 인식과 신호전달에 관여하는 주된 구성 요소들이 표적이 될 수 있다.

4.1. QS 신호전달 교란을 위한 AHL 길항제

AHL 신호물질은 LuxR 형태의 조절단백질과 결합하여 유전자의 발현을 조절한다. 따라서 AHL과 구조적으로 유사하여 조절단백질의 결합부위에 대해 경쟁적으로 결합할 수 있는 AHL 길항제 (antagonist) 개발은 핵심적 Anti-QS 전략 중 하나이다 (그림 1) (27, 28, 29). AHL 길항제는 AHL을 대신하여 세균의 LuxR 형태의 조절단백질과 결합하여 조절단백질의 안정성과 이량체 형성에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다 (27, 30). 대표적인 예로 조류의 일종인 *Delisea pulchra*가 생산하는 대사산물인 halogenated furanone (그림 1)은 AHL을 통해 조절되는 유전자 발현을 저해하여 주위의 병원성 세균에 의한 침입으로부터 자신을 보호 할 뿐만 아니라, *E. carotovora*와 *V. harveyi*에서 AHL에 의한 병원성 유발을 억제하였다 (31, 32). AHL은 LuxR 형태의 조절단백질과 안정한 결합체를 이루어 조절단백질이 쉽게 분해되지 않도록 보호하는 반면, halogenated furanone은 오히려 조절단백질의 분해를 촉진하는 것으로 알려져 있다 (30). 이러한 연구를 바탕으로 최근에는 furanone 유도체를 합성하였고, 이 중 furanone C-30이라 명명된 화합물은 *P. aeruginosa*에서 발병력 인자의 생성을 감소시켰으며, 생

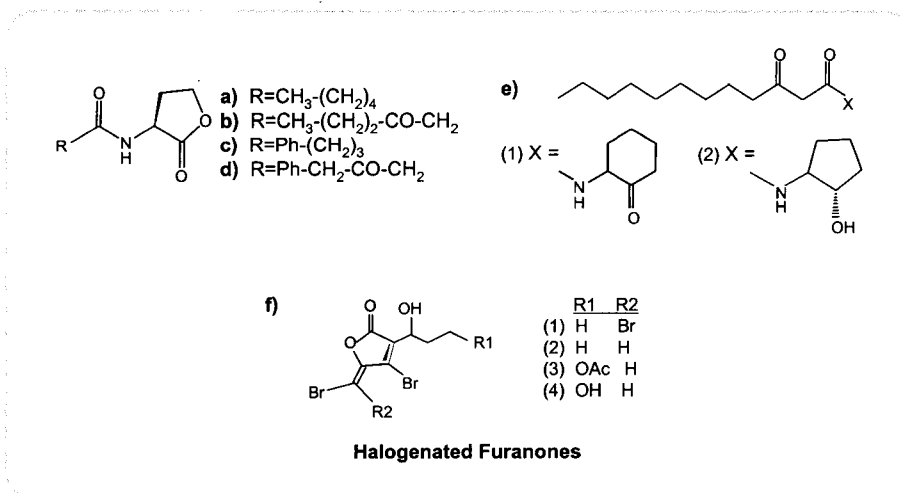
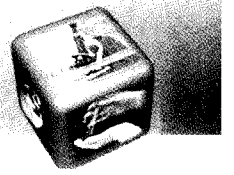


그림 1. Structures of AHLs (a, b) and antagonists (c, d, e, f)



물막 형성에도 영향을 미쳐 SDS 와 tobramycin에 대한 감수성을 높였다. 또한 microarray 기술을 사용하여 furanone C-30의 표적 유전자를 분석한 결과 전체 5570 유전자들 중의 1.7%인 93개의 유전자들의 전사가 furanone C-30에 의해 영향을 받는 것으로 나타났다 (33). 또한 Holden 등은 *P. aeruginosa* 배양 상등액으로부터 AHL biosensor를 활성화 할 수 있는 두종의 화합물을 밝혀내었다. 분석결과 이들 화합물은 AHL이 아니라 diketopiperazine (DKP)인 cyclo(Δ Ala-L-Val)과 cyclo(Δ Pro-L-Tyr) 물질들로서, 동일한 결합부위에 대하여 다른 AHL과 경쟁하여 유전자의 발현을 활성화하거나 억제하였다 (4). 이러한 화합물들의 기능은 아직 확실히 밝혀져 있지 않으나 세균들의 신호전달 기작들 사이에 cross talk의 가능성뿐만 아니라 Anti-QS를 위한 길항제의 개발 가능성을 보여준다 (34). 이와 같이 AHL 길항제의 개발은 세균의 감염을 제어하기 위한 새로운 치료제로서의 가능성을 제시하고 있다. 일부의 조류가 AHL 길항제인 furanone을 생산한다는 사실로부터 다른 종류의 고등식물이나 동물이 병원성 세균에 대한 방어 기작으로서 세균의 신호전달을 방해하는 물질을 생산할 수 있으리라 추정할 수 있으며, 이것은 앞으로의 새로운 항생제 탐색에 중요한 전략이 될 수 있다.

4.2. AHL 합성 단계의 저해

AHL 합성에 대한 유전적 분석을 통해 AHL 합성단백질이 아미노산 생합성 과정의 S-adenosylmethionine (SAM)과 지방산 생합성 과정의 acyl carrier protein (acyl-ACP)의 결합을 촉매 하여 AHL 신호물질을 합성하는 것으로 알려져 있다 (35). 이때 SAM은 homoserine lactone 부분을 제공하고 acyl-ACP가 다양한 acyl chain의 주요 공급원으로 사용된다. AHL 합성경로는 세균에만 존재하기 때문에 AHL 생합성을 위한 최종효소인 LuxI homologue 들은 Anti-QS을 위한 주요 표적이 될 수 있다. 최근에 식물 병원성 세균인 *P. stewartii*

로부터 AHL 합성단백질인 EsaI 단백질의 결정구조가 보고되었다. EsaI은 진핵세포의 N-acetyltransferase와 구조적으로 유사하며 많은 필수적인 아미노산 잔기들이 활성부위에 존재하고 있음을 알았지만, 아직까지 acyl chain 길이의 결정과 활성부위에 관여하는 아미노산들이 확실히 밝혀져 있지 않다 (36). 그러나 앞으로 이러한 구조 규명연구를 통해 AHL 합성을 저해하는 저해제 (inhibitor) 의 디자인이 가능할 것이다. AHL 합성을 위한 acyl side chain을 공급하는 지방산 대사의 차단은 Anti-QS을 위한 또 다른 표적이 될 수 있다. Hoang과 Schweizer는 FabI (enoyl-ACP reductase)이 *in vitro*에서 AHL 합성을 위한 기질 공급에 주된 역할을 하는 것으로 보고하였다 (37). *P. aeruginosa*의 *fabI* 변이주는 야생주보다 50% 정도 적은 양의 BHL과 OdDHL을 생산하였고, 실제로 enoyl-ACP reductase의 저해제인 triclosan은 AHL 합성을 감소 시켰다 (37). 따라서 FabI을 저해하기 위해 디자인된 저해제들은 QS의 신호물질 합성 단계를 차단함으로써 세균의 발병력을 약화시킬 수 있을 것이다.

4.3. AHL 신호물질의 효소적 분해를 통한 Quorum Quenching

QS 기작은 신호물질인 AHL의 분해를 통해 효과적으로 차단 될 수 있다. AHL은 pH 8.0 이상의 약알칼리 (pH 5-6) 조건 하에서도 쉽게 가수 분해되지만 약산성 조건하에서는 비교적 안정한 것으로 알려져 있다 (38). 최근 AHL을 불활성화시키는 효소 발굴을 위해 일차적으로 AHL 분해 균주들을 토양으로부터 분리한 경우가 있고, 일부 균주들로부터 AHL 분해효소 유전자를 분리 확인하였다 (39). 그림 2에서와 같이 AHL의 lactone ring의 ester 결합을 분해하는 acylhomoserine lactonase (AHLase) 와 AHL의 lactone ring 과 acyl side chain 사이의 amide 결합을 분해하는 AHL acylase에 의해 신호물질로서의 기능이 없어진 물질로 분해 될 수 있다. Dong 등이 *Bacillus sp.* 로 부터 AHL를 분해하는 효

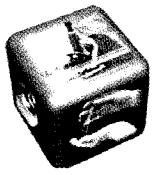


표 2. Identified AHL-degrading enzymes and their producers

Bacteria	Gene	Activity	Substrate specificity	Reference
<i>Bacillus sp.</i> 240B1	<i>aiiA</i>	AHL lactonase	OHHL, ODHL, OOHl	Dong <i>et al.</i> (2000)
<i>B. cereus</i> , <i>B. mycoides</i>	<i>aiiA</i> homologues			Dong <i>et al.</i> (2002)
<i>Bacillus thuringiensis</i>	<i>aiiA</i> homologues	AHL lactonase	OHHL OHL, HHL	Lee <i>et al.</i> (2002)
<i>Arthrobacter sp.</i> IBN 110	<i>ahID</i>	AHL lactonase	OHHL, OHL, OdDHL, BHL, HHL, DHL	Park <i>et al.</i> (2003)
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	<i>attM</i> , <i>aiiB</i>	AHL lactonase	OOHL, HHL	Zhang <i>et al.</i> (2002); Carlier <i>et al.</i> (2003)
<i>Ralstonia strain</i> XJ12B	<i>aiiD</i>	AHL acylase	OdDHL, ODHL, OHHL, BHL	Lin <i>et al.</i> (2003)
<i>Variovorax paradoxus</i> strain VAI-C		AHL acylase	Grew on a wide range of AHLs	Leadbetter & Greenberg (2000)
<i>Pseudomonas strain</i> PAI-A, <i>P. aeruginosa</i> PAO1	<i>pvdQ</i> (unidentified acylase)	AHL acylase	Degrade long-chain (>6C), but not short-chain AHLs	Huang <i>et al.</i> (2003)
<i>Comamonas sp.</i> , <i>C. testosteroni</i> , <i>Rhodococcus erythropolis</i>			Degrade a range of AHLs	Uroz <i>et al.</i> (2003)

소 (AHLase)의 유전자 *aiiA* (autoinducer inactivation)를 최초로 보고한 이래 (40), 일부 세균에서 *AiiA* homologue 들이 존재함이 보고되었다 (표 2). 흥미롭게도, AHL을 통해 Ti plasmid의 전달을 조절하는 *A. tumefaciens* 경우 한 세포 내에 두 종류의 AHLases 인 *AttM*과 *AiiB*가 함께 존재하고 있다(41, 42). 두 AHLase 중 *AttM*은 균의 성장시기에 따라 AHL 신호물질의 turnover를 조절하며, Ti plasmid에 존재하는 *aiiB*는 다른 세균으로 *aiiB* 전파의 기능을 할 것으로 추정하고 있다. 한편, Lee 등은 *Bacillus thuringiensis*를 포함한 *B. cereus*균의 *Bacillus* 속으로부터 86-98% 유사성을 가지고 있는 *AiiA* homologue들이 광범위하게 존재하고 있음을 보고하였으며 (43), Park 등은 이러한 AHLases를 생성하는 세균들과는 달리 AHL을 유일한 탄소원과 질소원으로 이용할 수 있는 *Arthrobacter sp.*로부터 새로운 AHLase를 암호화하는 *ahID* (acylhomoserine lactone degradation) 유전자를 분리하여 보고하였다 (44). 현재까지 발표된 세균의 genome database를 대상으로 *AiiA* homologue를 조사한 결과, *AiiA*는 zinc-binding motif를 가지고 있어 zinc metalloenzyme 으로 분류되는 glyoxylase II, arylsulfatase 및 β -lactamase

등의 metallohydrolase 군과 낮은 유사성을 나타내었다 (39, 45). 기존에 알려진 단백질들과는 유사성이 거의 없었으나, metallohydrolase군에 속하는 AHLase 단백질인 *AiiA*, *AiiB*, *AttM*, *AhID*는 서로간의 아미노산 서열에서 약 25% 미만의 낮은 상동성을 보였고, 이들 모든 AHLase들에서 $HXDH \approx H \approx D$ motif가 잘 보존되어 있었다. 이 motif를 토대로 하여 genome database에서 유사한 단백질을 탐색한 결과 *Klebsiella pneumonia*와 *Bacillus stearothermophilus* 등을 포함한 다양한 균주들로부터 *AhID*와 유사한 단백질의 유전자가 기능이 알려져 있지 않은 상태로 존재함을 확인할 수 있었고, 실제로 *K. pneumonia*로부터 *AhID* 유사체인 *AhIK*를 분리하여 활성을 측정된 결과 다양한 종류의 AHL을 분해하였다 (44). 따라서, 지금까지 보고된 250-283의 아미노산으로 구성되어 있는 AHLase 단백질들은 zinc-binding motif를 가지고 있는 metallohydrolase family에 속하면서 AHLase 활성을 위해 필수적인 부위로 $HXDH \approx H \approx D$ motif를 가지고 있고, 다양한 세균에 널리 분포되어 있을 것으로 생각한다 (39, 40, 44). 그러나 최근에 Wang 등이 보고한 연구 결과에 따르면, *Bacillus sp.* 유래 *AiiA* 효소의 경우 이러한 특징적인

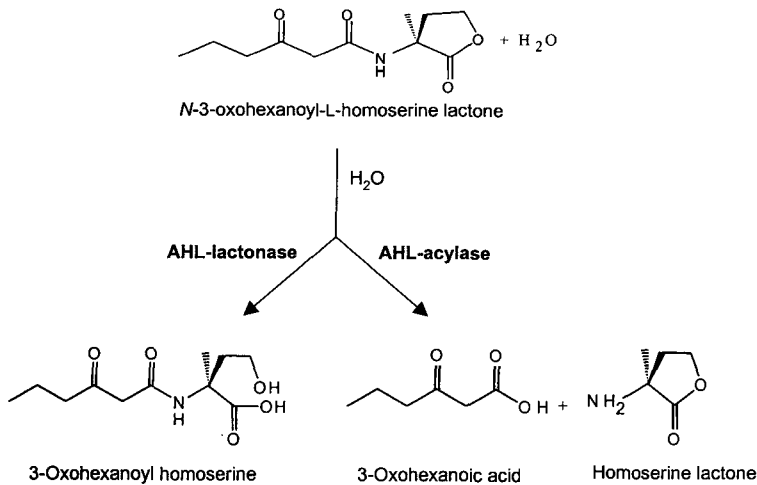


그림 2. Mechanism of AHL degradation by AHLase and AHL acylase.

zinc-binding motif 를 가지고 있음에도 불구하고 효소의 활성을 위해 zinc를 필요로 하지 않는 것으로 나타났다 (46). 따라서, 향후 AiiA 효소의 구조 규명 연구를 통해 이러한 zinc-binding motif 의 기능 등을 밝혀야 할 것이다. Anti-QS 전략의 하나로서 AHLase의 이용 가능성은 다양한 병원성 세균들을 대상으로 수행한 실험에서 입증되었다. *E. carotovora*와 *P. aeruginosa* 균주에 *aiiA* 유전자를 발현시킨 경우, 두 병원성 균주들의 병독성 요소인 pectolytic 효소 활성과 elastase, cyanide 및 pyocyanin 등의 활성이 각각 감소되었다 (40, 47). 또한, *Arthrobacter*를 이용한 *E. carotovora*와의 coculture 실험 결과 *E. carotovora* 균주의 OHHL을 효과적으로 분해하여 pectate lyase 활성을 감소시켜 quorum quencher로서 *Arthrobacter*의 활용 가능성을 보여주었다 (44). 또한 *aiiA*를 도입한 유전자 전환식물 (transgenic plant)들은 *E. carotovora*의 감염에 대해 강한 저항성을 보였기 때문에 AHL 분해를 이용한 Anti-QS 전략은 병발 억제에 있어 상당히 효과적이었다 (48). 특히 Bt toxin을 생산하여 상업적 생물농약 균주로서 세계적으로 널리 사용되고 있는 *B. thuringiensis*의 경우,

aiiA homologue 유전자가 16종의 서로 다른 serotype 의 다양한 *B. thuringiensis* 균주에 광범위하게 분포하고 있으며, 이들로부터 분리한 AiiA 재조합단백질 또한 *E. carotovora*의 병발을 감소시켰다 (43). 결과적으로 다양한 *B. thuringiensis* 균주로부터 병원성 세균을 제어할 수 있는 유전자 및 효소 활성의 발견은 현재 사용되고 있는 살충 (insecticide) 기능에 더하여 세균병 제어 기능까지 나타낼 수 있는 새로운 생물농약 균주로의 개발가능성을 가지고 있다 (43, 49). AHL를 분해 할 수 있는 또 다른 종류의 분해효소인 AHL acylase는 신

호물질을 유일한 탄소원으로 이용하는 *Variovorax paradoxus*로부터 확인되었다 (38) (표 2). 지금까지 *V. paradoxus* 이외에도 β -Proteobacteria에 속하는 그람 음성세균인 *Ralstonia*, *Comamonas*와 γ -Proteobacteria에 속하는 *P. aeruginosa* PAO1와 high GC 그람양성 세균인 *Arthrobacter*와 *Rhodococcus*들이 신호물질을 유일한 탄소원으로 이용할 수 있는 것으로 보고되었다 (44, 50, 51, 52). *Ralstonia* 분리균으로부터 acylase인 *aiiD* 유전자가 최근 분리되었는데, 이 분해효소는 AHLase 보다 훨씬 분자량이 큰 794개의 아미노산으로 구성되어 있으며, N-terminal (Ntn) hydrolase superfamily에 속하는 cephalosporin acylase 및 penicillin acylase와 약 22-24%의 homology를 나타내었다 (51). 이후 *P. aeruginosa* PAO1으로부터 짧은 acyl chain의 AHL에는 분해능이 없으나 긴 acyl chain의 AHL에 대해 분해능이 있는 *aiiD* 유사체인 *pvdQ*가 보고되었다 (50). *P. aeruginosa*에서 *aiiD* 유전자를 발현시킨 경우 역시 병발인자 및 biofilm 형성을 억제 하여 *C. elegans*에서의 병원성을 감소시켰기 때문에 (51), AHLase와 마찬가지로 AHL acylase 또한 Anti-QS의 잠재적 기능을



총설



가진 효소라고 할 수 있다 (53).

5. 결론 및 전망

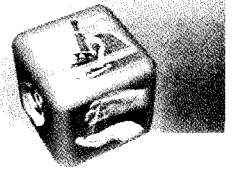
최근 들어 QS에 관한 심층적 기초연구를 기반으로 한 다양한 산업적 응용 가능성이 부각되고 있으며, 특히 Anti-QS 전략을 통한 새로운 항감염제를 발굴하고자 하는 연구들이 신생연구 분야로 떠오르고 있다. 기존의 항생제와 달리 QS을 표적으로 하는 새로운 항감염제는 다음과 같은 장점을 생각할 수 있다. 첫째, 기존의 항생제 작용점과는 전적으로 다른 새로운 개념의 타겟이기 때문에 전적으로 새로운 항생제의 발굴 가능성이 높다. 둘째, 지금까지 보고된 바에 따르면 AHL과 관련된 QS은 진핵 세포에는 존재하지 않고 세균에만 독특하게 존재하는 기전이므로 안정성을 기대할 수 있다. 마지막으로, 대부분의 항생제가 병원성 세균의 생존에 필수적인 요소를 표적으로 하고 있으며, 이에 대항하는 세균들은 생존을 위해 필연적으로 돌연변이를 일으켜야 하기 때문에 궁극적으로 항생제 내성 돌연변이주의 출현을 피할 수 없다. 그러나 QS 신호전달 차단제는 병원성 세균의 생존에는 크게 영향을 미치지 않고 신호전달 체계가 대상 표적이기 때문에 항생제 내성 균주 출현의 가능성을 상당히 감소시킬 수 있다. 그러나 이러한 장점을 가지고 있음에도 불구하고, 세균에 대한 직접적인 살균활성이 없어 많은 부분 숙주의 방어기작에 의존할 수밖에 없다는 단점이 있다. 그러나 이러한 단점은 기존 항생제와 조합하여 사용한다면, 생물막 형성 등을 억제함으로써 기존 항생제의 양을 저감시킬 수 있거나, 기존 항생제의 효과를 향상시킬 수 있는 상승 효과 등으로 극복할 수도 있을 것이다. 결론적으로, QS가 새로운 개념의 항감염제 개발을 위한 새로운 표적으로 부상하면서, 관련 표적 및 개발 전략들이 빠르게 발굴되고 있어, QS와 관련하여 세균병 억제 혹은 치료를 위한 새로운 접근방법이 조만간 현실화 될 수 있을 것으로 기대한다.

감사의 글

본 연구는 바이오디스커버리 사업 (M1-0311-00-0107)의 지원에 의해 수행되었습니다.

참고문헌

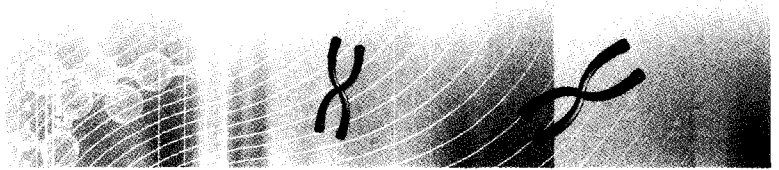
1. Salmond, G. P., B. W. Bycroft, G. S. Stewart, and P. Williams. 1995. The bacterial 'enigma': cracking the code of cell-cell communication. *Mol. Microbiol.* 16:615-624.
2. Lazdunski, A. M., I. Ventre and J. N. Sturgis. 2004. Regulatory circuits and communication in Gram-negative bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* 2: 581-592.
3. Pesci, E. C., J. B. Milbank, J. P. Pearson, S. McKnight, A. S. Kende, E. P. Greenberg, and B. H. Iglewski. 1999. Quinolone signaling in the cell-to-cell communication system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:11229-11234.
4. Holden, M. T., S. Ram Chhabra, R. de Nys, P. Stead, N. J. Bainton, P. J. Hill, M. Manefield, N. Kumar, M. Labatte, D. England, S. Rice, M. Givskov, G. P. Salmond, G. S. Stewart, B. W. Bycroft, S. Kjelleberg, and P. Williams. 1999. Quorum-sensing cross talk: isolation and chemical characterization of cyclic dipeptides from *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative bacteria. *Mol. Microbiol.* 33:1254-1266.
5. Winans, S. C. and J. Zhu. 2000. Roles of Cell-Cell Communication in Confronting the Limitations and Opportunities of High Population Densities. In *Bacterial Stress Responses*, pp. 261-272. Edited by G. Storz & R. Hengge-Aronis. Washington, DC: American Society for Microbiology.
6. Bassler, B. L. and Jennifer M. H. 2004. Bacterial social engagements. *Trends Cell Biol.* 14:648-656.
7. Whitehead, N. A., M. Welch, and G. P. Salmond. 2001. Silencing the majority. *Nat. Biotechnol.* 19:735-736.
8. Bauer, W. D. and J. B. Robinson. 2002. Disruption of bacterial quorum sensing by other organisms. *Curr. Opin. Biotechnol.* 13: 234-237.
9. Camara, M., P. Williams and A. Hardman. 2002. Controlling infection by turning in and turning down the volume of bacterial small-talk. *Lancet Infect. Dis.* 2:667-76.
10. Zhang, L. H. and Y. H. Dong. 2004. Quorum sensing and signal interference: diverse implications. *Mol. Microbiol.* 53: 1563-1571.
11. Finch, R. G., D. I. Pritchard, B. W. Bycroft, P. Williams and G. S. A. B. Stewart. 1998. Quorum sensing: a novel target for anti-infective therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* 42: 569-571.
12. Williams, Paul. 2002. Quorum sensing: an emerging target for antibacterial chemotherapy?. *Exp. Opin. Therap. Targets.* 6: 257-274.
13. Smith, R. S. and B. H. Iglewski. 2003. *Pseudomonas aeruginosa*



- quorum sensing as a potential antimicrobial target. *J. Clin. Invest.* 112: 1460-1465.
14. Suga, H. and K.M. Smith. 2003. Molecular mechanisms of bacterial quorum sensing as a new drug target. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 7:586-591.
 15. Dangel, J. L., and J. D. Jones. 2001. Plant pathogens and integrated defence responses to infection. *Nature* 411:826-833.
 16. de Kievit, T. R., and B. H. Iglewski. 2000. Bacterial quorum sensing in pathogenic relationships. *Infect. Immun.* 68:4839-4849.
 17. Winzer, K., and P. Williams. 2001. Quorum sensing and the regulation of virulence gene expression in pathogenic bacteria. *Int. J. Med. Microbiol.* 291:131-143.
 18. Jones, S., B. Yu, N. J. Bainton, M. Birdsall, B. W. Bycroft, S. R. Chhabra, A. J. Cox, P. Golby, P. J. Reeves, and S. Stephens. 1993. The lux autoinducer regulates the production of exoenzyme virulence determinants in *Erwinia carotovora* and *Pseudomonas aeruginosa*. *EMBO J.* 12: 2477-2482.
 19. Zhang, L.-H. 2003. Quorum quenching and proactive host defense. *Trends plant sci.* 8: 238-244
 20. Milton, D. L., A. Hardman, M. Camara, S. R. Chhabra, B. W. Bycroft, G. S. Stewart, and P. Williams. 1997. Quorum sensing in *Vibrio anguillarum*: characterization of the *vanI/vanR* locus and identification of the autoinducer *N*-(3-oxodecanoyl)-L-homoserine lactone. *J. Bacteriol.* 179:3004-3012.
 21. Swift, S., A. V. Karlyshev, L. Fish, E. L. Durant, M. K. Winson, S. R. Chhabra, P. Williams, S. Macintyre, and G. S. Stewart. 1997. Quorum sensing in *Aeromonas hydrophila* and *Aeromonas salmonicida*: identification of the LuxRI homologs AhyRI and AsaRI and their cognate *N*-acylhomoserine lactone signal molecules. *J. Bacteriol.* 179:5271-5281.
 22. Ravn, L. R., A. B. Christensen, M. Givskov, and L. Gram. 2001. Identification and quantification of acylated homoserine lactones in cold smoked salmon produced by two strains of *Enterobacteriaceae*. p. 09.005. *Proceedings of the 9th International Symposium on Microbial Ecology*, Danish Institute for Fisheries Research, Kgs. Lyngby, Denmark.
 23. Kjelleberg, S. and S. Molin. 2002. Is there a role for quorum sensing signals in bacterial biofilms? *Curr. Opin. Microbiol.* 5:254-258.
 24. Davey, M. E. and G. A. O' toole. 2000. Microbial Biofilms: from Ecology to Molecular Genetics. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 847-867.
 25. Hall-Stoodley, L., J. W. Costerton and P. Stoodley. 2004. Bacterial biofilms: From the natural environment to infectious diseases. *Nat. Rev. Microbiol.* 2:95-108.
 26. Costerton, W., R. Veoh., M. Shirtliff., M. Pasmore., C. Post. And G. Ehrlich. 2003. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J. Clin. Invest.* 112:1466-1477.
 27. Roverchon, S., B. Chantegrel, C. Deshayes, A. Doutheau and N. Cotte-Pattat. 2002. New synthetic analogues of *N*-acyl homoserine lactones as agonists or antagonists of transcriptional regulators involved in bacterial quorum sensing. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12: 1153-1157.
 28. Smith, K. M., Y. Bu and H. Suga. 2003. Induction and inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing by synthetic autoinducer analogs. *Chem. Biol.* 10: 81-89
 29. Castang, S., B. Chantegrel, C. Deshayes, R. Dolmazon, P. Gouet, R. Haser, S. Reverchon, W. Nasser, N. Hugouvieux-cotte-pattat and A. Doutheau. 2004. *N*-sulfonyl homoserine lactones antagonists of bacterial quorum sensing. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14: 5145-5149.
 30. Manefield, M., T. B. Rasmussen, M. Hentzer, J. B. Andersen, P. Steinberg, S. Kjelleberg, and M. Givskov. 2002. Halogenated furanones inhibit quorum sensing through accelerated LuxR turnover. *Microbiology* 148:1119-1127.
 31. Manefield, M., L. Harris, S. A. Rice, R. de Nys, and S. Kjelleberg. 2000. Inhibition of luminescence and virulence in the black tiger prawn (*Penaeus monodon*) pathogen *Vibrio harveyi* by intercellular signal antagonists. *Appl. Environ. Microbiol.* 66:2079-2084.
 32. Manefield, M., M. Welch, M. Givskov, G. P. Salmond, and S. Kjelleberg. 2001. Halogenated furanones from the red alga, *Delisea pulchra*, inhibit carbapenem antibiotic synthesis and exoenzyme virulence factor production in the phytopathogen *Erwinia carotovora*. *FEMS Microbiol. Lett.* 205:131-138.
 33. Hentzer, M., H. Wu, J. B. Andersen, K. Riedel, T. B. Rasmussen, N. Bagge, N. Kumar, M. A. Schembri, Z. Song, P. Kristoffersen, M. Manefield, J. W. Costerton, S. Molin, L. Eberl, P. Steinberg, S. Kjelleberg, N. Hoiby, and M. Givskov. 2003. Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence by quorum sensing inhibitors. *EMBO J.* 22:3803-3815.
 34. Whitehead, N. A., A. M. Barnard, H. Slater, N. J. Simpson, and G. P. Salmond. 2001. Quorum-sensing in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* 25:365-404.
 35. Schaefer, A. L., D. L. Val, B. L. Hanzelka, J. E. Cronan, Jr., and E. P. Greenberg. 1996. Generation of cell-to-cell signals in quorum sensing: acyl homoserine lactone synthase activity of a purified *Vibrio fischeri* LuxI protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:9505-9509.
 36. Watson, W. T., T. D. Minogue, D. L. Val, S. B. von Bodman, and M. E. Churchill. 2002. Structural basis and specificity of acyl-homoserine lactone signal production in bacterial quorum sensing. *Mol. Cell* 9:685-694.
 37. Hoang, T. T., and H. P. Schweizer. 1999. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* enoyl-acyl carrier protein reductase (FabI): a target for the antimicrobial triclosan and its role in acylated homoserine lactone synthesis. *J. Bacteriol.* 181:5489-5497.
 38. Leadbetter, J. R., and E. P. Greenberg. 2000. Metabolism of acyl-homoserine lactone quorum-sensing signals by *Variovorax paradoxus*. *J. Bacteriol.* 182:6921-6926.
 39. Roche, D. M., J. T. Byers, D. S. Smith, F. G. Glansdrop, D.R. Spring and M. Welch. 2004. Communication blackout? Do *N*-acylhomoserine-lactone-degrading enzymes have any role in quorum sensing? *Microbiology.* 150: 2023-2028.
 40. Dong, Y. H., J. L. Xu, X. Z. Li, and L. H. Zhang. 2000. AiiA,



총설



an enzyme that inactivates the acylhomoserine lactone quorum-sensing signal and attenuates the virulence of *Erwinia carotovora*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:3526-3531.

41. Carlier, A., S. Uroz, B. Smadja, R. Fray, X. Latour, Y. Dessaux, and D. Faure. 2003. The Ti plasmid of *Agrobacterium tumefaciens* harbors an *attM*-paralogous gene, *aiiB*, also encoding *N*-Acyl homoserine lactonase activity. *Appl. Environ. Microbiol.* 69:4989-4993.

42. Zhang, H. B., L. H. Wang, and L. H. Zhang. 2002. Genetic control of quorum-sensing signal turnover in *Agrobacterium tumefaciens*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:4638-4643.

43. Lee, S. J., S. Y. Park, J. J. Lee, D. Y. Yum, B. T. Koo, and J. K. Lee. 2002. Genes encoding the *N*-Acyl homoserine lactone-degrading enzyme are widespread in many subspecies of *Bacillus thuringiensis*. *Appl. Environ. Microbiol.* 68:3919-3924.

44. Park, S. Y., S. J. Lee, T. K. Oh, J. W. Oh, B. T. Koo, D. Y. Yum, and J. K. Lee. 2003. AhlD, an *N*-acylhomoserine lactonase in *Arthrobacter* sp., and predicted homologues in other bacteria. *Microbiology* 149:1541-1550.

45. Dong, Y. H., A. R. Gusti, Q. Zhang, J. L. Xu, and L. H. Zhang. 2002. Identification of quorum-quenching *N*-acyl homoserine lactonases from *Bacillus* species. *Appl. Environ. Microbiol.* 68:1754-1759.

46. Wang, L. H., L. X. Weng, Y. H. Dong and L. H. Zhang. 2004. Specificity and enzyme kinetics of the quorum-quenching AHL-lactonase. *J. Biol. Chem.* 279: 13645-13651.

47. Reimmann, C., N. Ginet, L. Michel, C. Keel, P. Michaux, V. Krishnapillai, M. Zala, K. Heurlier, K. Triandafillu, H. Harms, G.

Defago, and D. Haas. 2002. Genetically programmed autoinducer destruction reduces virulence gene expression and swarming motility in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Microbiology* 148:923-932.

48. Dong, Y. H., L. H. Wang, J. L. Xu, H. B. Zhang, X. F. Zhang, and L. H. Zhang. 2001. Quenching quorum-sensing-dependent bacterial infection by an *N*-acyl homoserine lactonase. *Nature* 411:813-817.

49. Dong, Y. H., X. F. Zhang, J. L. Xu and L. H. Zhang. 2004. Insecticidal *Bacillus thuringiensis* silences *Erwinia carotovora* virulence by a new form of microbial antagonism, signal interference. *Appl. Environ. Microbiol.* 70: 954-960.

50. Huang, J. J., J. I. Han, L. H. Zhang, and J. R. Leadbetter. 2003. Utilization of acyl-Homoserine lactone quorum signals for growth by a soil *Pseudomonad* and *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Appl. Environ. Microbiol.* 69:5941-5949.

51. Lin, Y. H., J. L. Xu, J. Hu, L. H. Wang, S. L. Ong, J. R. Leadbetter, and L. H. Zhang. 2003. Acyl-homoserine lactone acylase from *Ralstonia* strain XJ12B represents a novel and potent class of quorum-quenching enzymes. *Mol. Microbiol.* 47:849-860.

52. Uroz, S., C. D' Angelo-Picard, A. Carlier, M. Elasri, C. Sicot, A. Petit, P. Oger, D. Faure, and Y. Dessaux. 2003. Novel bacteria degrading *N*-acylhomoserine lactones and their use as quenchers of quorum-sensing-regulated functions of plant-pathogenic bacteria. *Microbiology* 149:1981-1989.

53. Xu, F., T. Byun, H. J. Dussen and K. R. duke. 2003. Degradation of *N*-acylhomoserine lactones, the bacterial quorum-sensing molecules, by acylase. *J. Biotechnol.* 101: 89-96.

약력



이정기

- ☞ 1978. 3. - 1985. 2. 연세대학교 공과대학 식품공학과 (공학사)
- ☞ 1985. 3. - 1987. 2. 연세대학교 대학원 식품공학과 (공학석사)
- ☞ 1989. 9. - 1994. 8. 연세대학교 대학원 식품공학과 (공학박사)
- ☞ 1987. 9. - 1993. 2. KIST 유전공학센터 연구원
- ☞ 1995. 9. - 1997. 3. 미국 Purdue University 생화학과 (Post-doc.)
- ☞ 1993. 3. - 1999. 2. 한국생명공학연구원 선임연구원
- ☞ 2000. 5. - 2002. 4. (주)인바이오넷 연구소장
- ☞ 1999. 3. - 현재 배재대학교 유전공학과 겸직교수
- ☞ 2004. 9. - 현재 과학기술연합대학원대학교 겸임교수
- ☞ 1999. 3. - 현재 한국생명공학연구원 미생물유전체연구실 책임연구원