




# 진균계 병원성 곰팡이의 이산화탄소 신호전달체계

승실대학교 생명정보학과

반용선  ysbahn@ssu.ac.kr

진균계(眞菌界)는 진핵생물영역(Eukarya domain)은 크게 동물계(animal kingdom), 식물계(plant kingdom)와 곰팡이계(fungal kingdom)로 나뉜다. 이 중 곰팡이계는 일반적으로 가장 하등한 진핵생물로 생각되지만, 분류계통학적 분석에 의하면, 식물계보다는 오히려 인간을 비롯한 동물계에 가까운 것으로 알려져 있다. 단세포 효모에서 다세포 생물인 버섯에 이르기까지 현재까지 보고된 곰팡이의 종류만 해도 10만여 종에 이르며, 실제로 지구상에 존재하는 곰팡이는 약 1백50십만 종류가 될 것으로 예상되어, 그 종의 다양성과 수에 있어서 가히 식물 및 동물계를 압도한다고 할 수 있다.

곰팡이는 그 종류만큼이나 다양한 기능과 함께 다양한 환경에 존재한다. 인류 최초의 항생물질인 페니실린을 생산하는 *Penicillium*과 같은 푸른곰팡이나 전통발효식품에 사용되는 *Aspergillus oryzae*와 같은 황국균의 곰팡이와 같이 제약 및 식품산업에 중요한 역할을 하는 곰팡이가 있는가 하면, 반대로 많은 곰팡이는(전체의 약 30%) 식물과 동물에 심각한 질병

을 일으킨다고 알려져 있다. 벼의 도열병(rice blast)을 일으키는 *Magnaporthe grisea*와 같은 식물성 병원균을 비롯하여, 인간에게 감염되는 *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, 및 *Cryptococcus neoformans*와 같은 동물성 병원균이 있다. 마지막으로 곰팡이의 가장 중요한 역할 중의 하나는 다양한 진핵생물의 세포생리현상을 연구하기 위한 모델 시스템으로서의 역할이다. 유명한 Beadle과 Tatum의 "One gene one polypeptide"의 이론을 확립시키는 데 이용된 *Neurospora crassa*를 비롯하여, 빵효모로 알려진 *Saccharomyces cerevisiae*와 *Schizosaccharomyces pombe* 등의 단세포 모델효모는 cell-cycle control과 cancer, apoptosis, 및 siRNA 연구를 비롯하여 다양한 세포내의 분자생물학적, 생화학적, 유전학적 현상을 이해하는데 지대한 공헌을 해오고 있다.

이렇게 다양한 환경 및 숙주 내에서 존재하기 위해서 곰팡이는 모든 종류의 환경적 시그널을 인식(reception), 전달(transduction) 및 반응(response)을 한다고 알려져 있다. 곰

팡이가 인식할 수 있는 환경적 시그널은 참으로 다양하다고 할 수 있다. 탄수화물, 아미노산 등의 영양분, 페로몬과 같은 성호르몬, 고열, 고염, 고압, 자외선과 같은 다양한 종류의 스트레스 인자를 비롯하여, 빛과 가스에도 반응하는 것으로 알려져 있다. 이뿐 아니라 특정 곰팡이의 경우 전기장과 중력장을 인식하여 반응할 수 있다는 것도 알려져 있다. 단 아직까지 곰팡이가 소리에 반응할 수 있는가는 잘 알려져 있지 않다.

따라서 필자를 비롯한 많은 연구자들이 "환경센서"로서의 곰팡이의 성질을 이용하여 세포가 다양한 환경적 신호가 어떠한 신호전달 체계를 통해 전달되어 최종적인 세포반응이 일어나는 가를 연구하고 있다. 이는 곰팡이, 특히 단세포 효모균의 경우, 배양과 관리가 빠르고, 쉽고, 경제적이며, 다양한 종류의 분자생물학적 도구가 이용 가능하기 때문이다. 또한 다양한 식물성 병원균과 더불어, 최근 수십 년 동안, 후천성면역결핍증 및 장기이식으로 인한 면역성이 감소된 환자들의 급격한 증가로 *Aspergillus*, *Candida*, 및 *Cryptococcus*

등의 진균계 병원균의 이차감염이 심각한 문제로 대두되고 있기 때문에, 단지 모델로서의 연구뿐만 아니라 이들 병원균의 병균력을 조절하는 신호전달체계의 연구목적으로서도 활발하게 연구되고 있다. 특히, 이들 병원균은 숙주내의 다양한 환경에 적응 및 생존을 해야 하기 때문에, 실험실에서 배양이 되는 비병원성 모델효모 보다도 더 효과적인 환경센서로서의 역할을 할 것으로 쉽게 예상된다고 할 수 있다.

필자는 오하이오주립대(Ohio State University) 의과대학에서는 박사학위 과정과 듀크대학(Duke University) 의과대학에서의 박사후과정 연구원으로 있으면서, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*의 두 진균계 병원균의 다양한 환경에 반응하는 신

성공적인 감염을 위해서는 약 150배의 급격한 CO<sub>2</sub>의 농도증가를 견뎌야 하는데, 이를 위해서 이 병원균이 어떠한 종류의 CO<sub>2</sub> 반응 및 적응 체계가 있을 것으로 예상했기 때문이다.

사실 CO<sub>2</sub>는 생태계를 유지한 가장 기본적인 대사물질이다. 광합성을 하는 식물과 같은 독립영양생물은 CO<sub>2</sub>를 탄소고정을 통해 탄수화물을 만들고 이는 다시 인간을 포함한 종속영양생물 통해 영양분으로 세포호흡을 통해 분해되고, 최종대사산물로 CO<sub>2</sub>를 생태계로 배출하여, 전체 생태계로 볼 때는 CO<sub>2</sub>의 항상성(homeostasis)이 유지된다고 볼 수 있다. 그러나, 현대 산업의 발달로 인한 화석연료 소비의 급격한 증가를 통해, 대기중의 CO<sub>2</sub>는 꾸준히 증가되어, 지구온난화를 촉진시킨다고 알려져 있다. 흥미로운 것은 이러한 일반적인 대

이해하기 위해, 우선 세포내에서 CO<sub>2</sub>가 bicarbonate로 전환시키는 효소인 CA를 연구하였다.

*C. neoformans*는 5 종류의 *Cryptococcus* 균의 genome sequencing이 되어있을 정도로 진균계 병원균중에서도 그 게놈의 정보가 가장 잘 알려져 있기 때문에, 기존에 알려진 베타형의 CA와의 비교분석을 통해, 두 종류의 CA(Can1과 Can2로 명명)가 *C. neoformans*에 존재한다는 것을 쉽게 밝혀냈다. 이들의 기능분석을 위해서, 각각의 변이균을 제조하여 그 성질을 분석하였을 때, *can1* 변이균은 야생균주와 별다른 형질의 차이를 보이지 않은 반면에 *can2* 변이균은 아주 흥미로운 형질을 보여주었다. 즉 일반 대기 환경조건에서는 성장을 멈추는 반면에 고농도의 CO<sub>2</sub>에서는 정상적인 성장을 보였다. 이는 CA가 없는 변이균에서는 다양한 carboxylase 효소의 기질이 되는 bicarbonate가 충분히 생성되지 못하여 지방산 및 아미노산의 생산이 이루어지지 못하는 반면에 고농도의 CO<sub>2</sub> 조건에서는 효소작용이 없이도 자동수화작용(spontaneous hydration)에 의해 세포성장애 충분한 정도의 bicarbonate가 생성되어 세포의 성장이 이루어지기 때문이다. 이러한 CA 변이균의 형질, 즉 High-CO<sub>2</sub>-requiring (HCR) 형질은 모델효모와 박테리아의 CA 변이균에서도 공통적으로 발견되는 현상으로, CA가 다양한 생물계의 기본적인 대사작용에 관여됨을 알 수 있다. 더욱 흥미로운 사실은 이러한 CA 변이균을 쥐에 감염시켰을 때는 마치 고농도의 CO<sub>2</sub>에 배양하는 것과 유사하게 정상적으로 자란다는 사실을 발견했다. 토끼를 사용한 동물실험에서는 오히려 CA 변이균이 야생균주보다도 더 잘 자란다는 사실이 발견되기도 하였다. 또한 이 연구를 고농도의 CO<sub>2</sub>가 *C. neoformans*의 폐포모형성을 억제하여 교배에 의한 포자형성을 억제하고, 이 과정에 CA가 관여한다는 흥미로운 사실도 밝혀내었다.

필자는 이러한 결과를 2005년 3월에 미국 캘리포니아 Asilomar에서 개최되었던 Fungal Genetics Conference를 통해서 발표했고, 당시에 많은 관심을 받았었다. 이

**진균계 병원균에서도 CO<sub>2</sub>의 신호전달체계는 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 인간 숙주내에서 볼 수 있는 고농도의 CO<sub>2</sub>(5-6%)는 *Candida albicans*의 균사형성을 촉진하여 조직침투를 촉진시키고, *Cryptococcus neoformans*에서는 탄저병균과 같이 다당류의 캡슐보호막의 형성을 촉진시킨다고 알려져 있다.**

호전달체계에 관심을 갖고 연구를 해왔다(그림 1). 그러던 중, 최근에 진균계 병원균의 이산화탄소(CO<sub>2</sub>) 반응과 이와 관련된 신호전달체계를 *Cryptococcus neoformans*를 모델시스템으로 연구해오고 있다(그림 1). *Cryptococcus neoformans*는 전 세계적으로 나무, 토양 및 조류의 배설물 등에서 흔히 발견되는 균으로 포자를 통해 면역성이 저하된 환자들의 폐포(lung aveoli)에 감염되어, 결과적으로 곰팡이성 뇌수막염(fungal meningitis)을 일으키는 것으로 알려져 있다. 특히 1999년부터 현재까지 북미 밴쿠버지역을 중심으로 *Cryptococcus gattii*로 알려져 있는 *Cryptococcus* 균이 다른 병원증이 없는 정상인과 동물을 감염하여 일부 사망자를 내는 등 현재까지 심각한 우려를 자아내고 있다. 필자가 이 병원균에서 CO<sub>2</sub>의 반응 및 신호전달체계를 연구하게 된 이유는 우선 *Cryptococcus*가 자연환경에서 인간의 폐로의

사물질로서의 CO<sub>2</sub>가 세포신호물질로서의 역할을 한다는 사실이 속속 밝혀지고 있다는 것이다. 최근에 Nature지에 발표된 논문에 따르면, 초파리는 CO<sub>2</sub>를 G protein coupled receptor를 통하여 인식하여, 고농도 CO<sub>2</sub>를 회피하는 메커니즘을 가지고 있다는 것이 밝혀졌고, 반대로 모기의 경우는 정확한 작용기작은 모르지만 CO<sub>2</sub>를 인식하여 먹이를 찾는다고 알려지고 있다. 또한 최근 생화학적 무기 이용되어 세계적으로 큰 위협이 되고 있는 탄저병균(*Bacillus anthracis*)의 경우에도 CO<sub>2</sub>를 인식하여, 병원성에 큰 영향을 끼치는 캡슐보호막을 형성한다고 알려져 있다. 인간에서는 CO<sub>2</sub>가 carbonic anhydrase(CA)의 효소작용에 의해 변환된 bicarbonate(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)가 adenylyl cyclase를 활성화 시켜 정자의 성숙을 유도한다고 알려져 있다.

필자는 *C. neoformans* CO<sub>2</sub> 신호전달체계를

러한 결과를 바탕으로 논문투고를 위한 마무리 실험을 하던 중, 같은 해 5월 Boston에서 개최되었던 *Cryptococcus* 국제학회에 참여했을 때, 마침 영국의 University of Kent에서 온 Fritz Muhlshlegel 교수를 만나게 되었는데, 공교롭게도 그 역시 필자와 동일하게 CO<sub>2</sub> 신호전달체계와 CA의 역할을 *Candida albicans*와 *Cryptococcus neoformans*에서 연구한다는 것을 알게 되었다. 처음에 이 사실을 알게 되었을 때는 긴장감을 떨칠 수 없었지만, 서로의 연구결과에 대해서 허심탄회하게 이야기를 나누었을 때, 중복되는 부분도 있었지만, 서로 상호보완적인 면이 많이 있다는 것을 발견하였다. 이후 두 그룹은 상호 정보교환을 하면서, 논문 역시 보조를 맞추어 Cell Press에서 발행하는 Current Biology에 공동으로 제출하였는데, 다행스럽게도 두 논문이 나란히 게재되게 되었다(2005, vol. 15 issue 22). 당시 이 연구결과는 ASM (American Society for Microbiology)의 소식지인 "Microbe" 2006년 2월호에도 소개된 바 있다. 이는 1997년에 빵효모가 암모니아 가스를 이용해 colony사이에 communication을 한다는 연구결과가 Nature지에 실린 것 처럼, 곰팡이에 의한 가스반응 및 신호전달체계가 매우 흥미로운 분야면서도, 아직 그 작용기작이 많이 알려져 있지 않기 때문일 것이다. 현재까지도 필자와 Muhlshlegel 그룹과는 CO<sub>2</sub> 신호전달체계의 공동연구를 위해 서로 정보를 교류하면서, 최근에는 Current Opinion in Microbiology에 CO<sub>2</sub> 신호전달과 관련된 리뷰를 공동저자하기도 했다.

우리는 현재 CO<sub>2</sub> 신호전달과정과 관련하여, fungal adenylyl cyclase가 CA효소 작용에 의해 만들어진 bicarbonate에 의해 활성화되는 작용기작에 대해 많은 연구를 하고 있다. 특히, in-vitro가 아닌 실제 병원균내에서 adenylyl cyclase와 CA효소가 어떠한 상호작용을 통해, 신호전달을 이루어 cAMP 신호체계를 활성화 시켜 병원성을 조절 하는지, 그리고 어떠한 하위체계 유전자 및 단백질들이 이들에 의해 조절되는지를 규명하는 것은 정말로 흥미

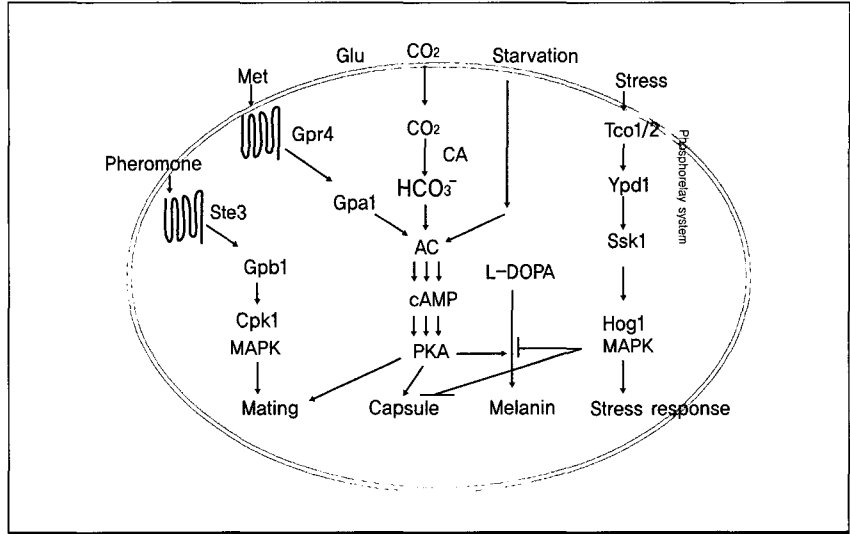


그림 1. "환경센서"로서의 *Cryptococcus neoformans*와 그 신호전달체계

Basidiomycetes (club fungus)에 속해 곰팡이성 뇌수막염을 유발하는 *Cryptococcus neoformans*의 다양한 환경적 시그널에 대한 신호전달체계를 요약한 그림. 다양한 신호전달체계가 서로 상호신호전달(cross-talk)을 통해 조절 받는 것을 알 수 있다. (CA: Carbonic anhydrase, AC: Adenylyl cyclase, PKA: Protein kinase A, Ste3 and Gpr4: G-protein-coupled receptor, Gpb1: G protein beta-subunit, Gpa1: G protein alpha-subunit, Tco1/Z: Sensor histidine kinases, Ypd1: Histidine-containing phosphotransfer protein, Ssk1: Response regulator, Met: Methionine, Glu: Glucose)

로운 분야라고 할 수 있겠다. 또한, CO<sub>2</sub>가 단순환산에 의해서 세포내로 들어와 신호전달을 하는지, 아니면 어떤 세포표면의 receptor내지 transporter, 아니면 최근에 많이 사용되는 용어인 "Transceptor" (Transporter와 receptor의 합성어)에 의해 수송 및 신호전달을 동시에 하는지는 또 하나의 흥미로운 분야일 것이다. 따라서 진균계 병원균에서 CO<sub>2</sub>와 bicarbonate에 의한 신호전달체계와 관련된 연구는 앞으로 기존의 항진균제와는 작용기작이 전혀 다른, 새로운 차원의 항진균제의 개발의 가능성을 열어 줄 뿐 아니라, CO<sub>2</sub> 신호체계가 역시 세포생리학적으로 중요한 역할을 하는 세균 및 포유동물의 연구에 있어서도 학문적 파급효과도 클 것으로 생각된다. 또한 필자는 인류 역사상 가장 오래된 생명과학의 모델시스템으로 활약한 곰팡이가 최근까지 활발하게 이루어져 오고 있는 genome sequencing project와 다양한 분자생물학적 연구도구로 중무장하여, 앞으로 중요한 연구모델로써 활약할 것을 기대한다.

참고문헌

Bahn YS, Cox GM, Perfect JR, Heitman J: Carbonic anhydrase and CO<sub>2</sub> sensing during *Cryptococcus neoformans* growth, differentiation, and virulence. 2005 *Current Biology* 15: 2013-2022.  
 : Carbonic anhydrase 효소가 곰팡이성 뇌수막염 원인균인 *C. neoformans*의 성장과 분화 및 in-vivo 상에서의 병원성 조절기작을 처음으로 규명한 연구.  
 Klengel T, Liang WJ, Chaloupka J, Ruoif C, Schroppel K, Naglik JR, Eckert SE, Mogensen EG, Haynes K, Tuite MF et al: Fungal adenylyl cyclase integrates CO<sub>2</sub> sensing with cAMP signaling and virulence. 2005 *Current Biology* 15: 2021-2026.  
 : Carbonic anhydrase 효소가 기화감염균인 *Candida albicans*에서 adenylyl cyclase를 활성화시켜 이 균의 중요한 병원성 인자인 효모에서 균사로의 전이과정을 조절한다는 것을 처음으로 밝힌 연구.  
 Bahn YS, Muhlshlegel FA: CO<sub>2</sub> sensing in fungi and beyond. 2006 *Current Opinion in Microbiology* 9(6): 572-578. Review  
 : 최근에 이루어진 진균계 곰팡이와 포유동물에서 이루어진 CO<sub>2</sub> 신호전달체계 관련 연구를 요약한 리뷰.  
 Idnurm A, Bahn YS, Nielsen K, Lin X, Fraser JA: Deciphering the model pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. *Nature Reviews Microbiology*, 2005 Oct;3(10):753-64. Review.  
 : *C. neoformans* biology를 전체적으로 요약한 짧은 리뷰.  
 Bahn YS, Xue C, Idnurm A, Rutherford JC, Heitman J, Cardenas ME: Sensing the environment: lessons from fungi. 2007 *Nature Reviews Microbiology* January (vol. 5), in press.  
 : 환경센서로서의 곰팡이의 다양한 신호전달체계를 요약한 리뷰로서, 다양한 진균계 병원균의 성장, 분화 및 병원성 조절기작에 대한 설명을 통하여 새로운 차원의 항진균제 타겟 개발에 대한 힌트를 제공.