

버섯의 항생물질(抗生物質)*

황 병 호¹⁾

Antibiotics from Mushrooms*

Byung-Ho Hwang¹⁾

ABSTRACT

Antibiotics which produced by mushrooms discovered for last 40 years were described. Any antibiotic has not been used as infectious disease remedy but will be used as physiological active substance in near future.

The antibiotic of mushrooms have not been published much in papers and do not have various kinds of structures, compared to those of *Streptomyces*. Triple bond having compounds, terpenoid compounds aromatic compounds and some other compound have been known. These compounds are not dissolved well in water and mainly fat-soluble, except for cordycepin. Also, they are generally neutral, and some of them are acidic and almost none of them are basic compounds.

However, acetylene and terpenoid compounds are the characteristic compounds of mushroom, and are not found in other microorganisms and plants. Especially, there are various terpenoid compounds in mushrooms. These metabolites of mushrooms were not used as antibiotic, but are interested as physiological active substance, such as enzyme inhibitor and immunomodulator.

To promote studying on the antibiotics of mushroom, new screening methods must be developed, because strain belonged to the different genus produces different antibiotics, even though mushrooms belonged to the same genus and species. It is also known that mushrooms collected in different areas produce different antibiotics. Now, it is difficult to separate each pure compound from mushroom. It is important to find mushrooms which is impossible to cultivate artificially, or grow in the back land where is difficult to collect. Thousands of mushrooms grow on earth now, so that which species will be screened if not known.

The biochemical and mycological study for usability of the metabolites of mushrooms is thought, as one of the important research areas, must be performed.

Key words : *Mushrooms, Flavonoids, Antibiotics, Physiological active substances, Enzyme inhibitor, Immunomodulator, Infectious curative medicine, Mycological study*

* 접수 2006년 10월 15일 Received on Oct. 15, 2006

1) 강원대학교 산림과학대학 임산공학과 Dept. of Wood Science & Engineering, College of Forest Science, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Korea

I. 서 론

버섯은 아시아만 하더라도 1,500여 종이 자생하고 있다고 한다. 이 버섯은 최근 건강문제와 더불어 기능성식품 소재로, 약품개발소재로서 연구 대상이 되고 있다.

버섯이 생산하는 항생물질에 관한 연구는 1940년 Florey 등에 의해 페니실린(penicillin)의 재발견에 자극을 받아 그 직후부터 시작된 것으로 생각되며, 1945년에는 말라스민산(marasmic acid) 등이 보고되었으며 현재까지 약 100여종의 문헌에 보고되고 있다.

이 항생물질 중에는 제암작용(carcinostatic action), 면역조절작용(immunomodulatic action), 혈압강하작용(hypotensive action) 등 흥미 있는 생리활성(physiological active)을 나타내는 것이 있으므로 앞으로 이러한 분야에의 임상응용이 기대된다.

본 총설에서는 버섯(자실체를 형성하는 담자균류 및 자낭균류 포함)이 생산하는 항생물질에 대한 연구 결과들을 요약 하였다. 즉 이들 연구자들은 1968년 이후 일본산, 브라질산, 보르네오산, 뉴기니아산, 북미산 등 세계각지의 버섯이 생산하는 항생물질을 screening 하였으며 그 결과를 포함하여 현재까지 알려진 버섯의 항생물질을 정리한 바 있다.(水野卓, 2000)

전번 총설(黃炳浩와 李鍾奎, 2005)에서는 버섯의 항종양성물질에 관하여 보고한 바 있으며, 본 총설에서는 이 항생물질에 관하여 폴리아세틸렌 화합물, 테르페노이드 화합물, 방향족 화합물

등으로 크게 분류하여 요약 정리키로 한다.

II. 항생물질(antibiotics)

1. Polyacetylene 화합물

버섯이 생산하는 polyacetylene(디인을 포함) 화합물은 많이 발견되었으며, 이들 구조의 유사성으로부터 대다수가 항균력을 지닐 것으로 생각되지만 본 항에서는 항균성에 대하여 조사되어 있는 것만을 표1에 정리하였다.

이 군에 속하는 항생물질은 항균 스펙트라가 넓고, gram양성균, gram음성균, 곰팡이 등에 유효한 것도 많다. 그러나 일반적으로 공기 중에서 극히 불안정하여 초단위에서 활성을 잃는 것도 있다.

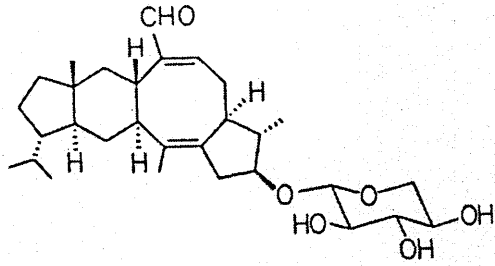
스크리닝 과정에서 강하고 넓은 항균 스펙트라를 나타내는 배양액의 대다수는 이 군의 항생물질을 함유한다. 이 확인은 배양액으로부터 유기용매 층을 추출하고, 이 추출액의 UV흡수를 측정하는 것에 의해 간단히 할 수 있다. 그림 1에 agrocybin의 UV흡수를 나타냈으며, 3중 결합의 공역수에 의해 폴리엔 항생물질과 유사한 특징 있는 흡수곡선이 보인다.

10-hydroxyundeca-2,4,6,8-tetraynamide는 넓은 항균 스펙트라를 나타냄과 동시에 Ehrlich 복수암세포(EAC)에 대하여 강한 세포독성을 나타낸다.

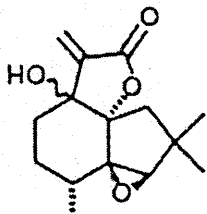
표 1. Basidiomycetes에 의해 생산된 polyacetylene화합물(항균성을 갖는 것)

명 칭	구 조	생 산 균	항균성	문헌
agrocybin	$\text{HOH}_2\text{C}-(\text{C}\equiv\text{C})_n-\text{CONH}_2$	<i>Agrocybe dura</i>	gram 양성균 gram 음성균 곰팡이	82, 13)
biformin (biformyne I)	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\begin{matrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{matrix}-\text{CH}_2\text{OH}$	<i>Polyporus biformis</i>	gram 양성균 gram 음성균 곰팡이	91, 65)
biformic acid		<i>Polyporus biformis</i>	gram 양성균 gram 음성균 곰팡이	91)

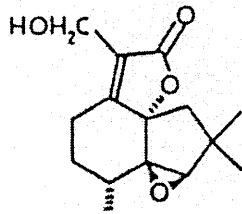
하다. 곰팡이의 N-Acetyl-D-글루코사민의 키틴, 키토산에의 도입을 RNA, 단백질 합성에 비해 강하게 저해한다. 또한 Balb/3T3 세포의 생육을 저해한다.



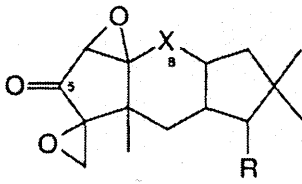
Aleuerodiscal



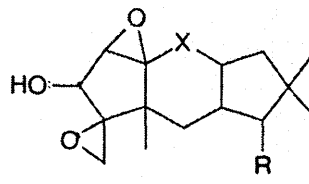
Alliacol A



Alliacol B



활성형



불활성형

Coriolin
 $R=OH, X=CHOH$
 Diketocoriolin B
 $R=OCO(CH_2)_6CH_3, X=C=O$
 5-Ketocoriolin B
 $R=OCO(CH_2)_6CH_3, X=CHOH$
 Coriolin C
 $R=OCOCH(CH_2)_5CH_3, X=CHOH$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad OH$

Coriolin B
 $R=OCO(CH_2)_6CH_3, X=CHOH$
 8-Ketocoriolin B
 $R=OCO(CH_2)_6CH_3, X=C=O$
 5-Dihydro coriolin C
 $R=OCOCH(CH_2)_5CH_3, X=CHOH$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad OH$

2) Alliacol A, B

Alliacol A,B는 *Marasmius alliaceus*(송이과)의 배양액 중에서 발견되어, 스펙트라 및 X선 결정해석에 의해 King(1977) 등이 구조를 결정하였다. 항균, 항곰팡이성은 낮으나 EAC의 DNA 합성을 강하게 저해한다.

3) Coriolin(s)

Coriolin류(그림2)는 1969년 Takeuchi(1955, 1969, 1971) 등에 의해 *Coriolus consors*(송곳니구름버섯, 구멍장이버섯과)의 배양액 및 균체로부터 분리되었다. Coriolin류는 gram양성균의 생육을 저해하며(표2), *in vivo*에서 Ehrlich 복수암 및 쥐의 백혈병 L1210에 대하여 제암작용을 나타낸다(표3). 구조와 활성의 상관관계에 의해 5위의 카르보닐기가 필수인 것이 명확히 밝혀졌다. Coriolin B는 균체중에 다량 축적되며, 특히 고농도(13%)의 글루코스 및 글루타민산 나트륨을 함유하는 배지에서는 배양 1ℓ의 균체로부터 십수 g이 얻어진다. 이것을 무스크롬산으로 산화하여 활성이 있는 디케토 Coriolin B(DKC)가 얻어진다(Takeuchi, 1971).

그림 2. Coriolin류

표 2. Coriolin류의 평균 스펙트라

시 험 생 물	최소유효저지농도(μg/ml)			
	Coriolin	Diketocoriolin B	5 -Ketocoriolin B	Coriolin C
<i>St. aureus</i> FDA 209-P	12.5	12.5	1.56	1.56
Terajima	25.0	12.5	1.56	1.56
Smith	12.5	12.5	1.56	1.56
<i>M. flavus</i> FDA-16	12.5	12.5	<0.78	1.56
<i>B. anthracis</i>	12.5	12.5	<0.78	<0.78
<i>B. subtilis</i> NRRL B-558	12.5	25.0	<0.78	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ	100.0	>100.0	25.0	100.0
<i>S. typhi</i> T-63	100.0	>100.0	>100.0	>100.0
<i>S. enteritis</i>	100.0	100.0	12.5	12.5
<i>Kl. pneumoniae</i> PCI-602	50.0	>100.0		
<i>Ps. aeruginosa</i> A3	>100.0	>100.0	>100.0	100.0

표 3. Coriolin류의 항 L1210활성

용 량 (μg/쥐/일×10, ip)	항L 1210(T/C×100)			
	Coriolin	Diketocoriolin B	5 -Ketocoriolin B	Coriolin C
100	140	173	독사	175
50	139	152	144	150
25	123	141	137	140
12.5	112	138	138	131
6	102	126	125	119

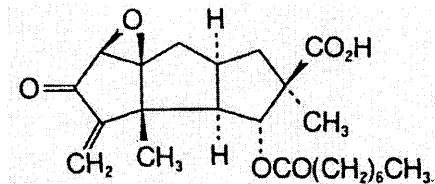
수치는 콜리올린을 투여한 쥐의 생존기간(T), 무투여 쥐의 생존기간(C)에 대한 비율(%)를 나타냄

Kunimoto(1973a, 1973b)등은 DKC의 세포 독성발현의 기구가 membrane associated enzyme의 하나인 (Na⁺-K⁺)-ATPase의 저해인 것을 밝혔으며, 또한 DKC의 본 효소에 대한 저해기구를 해석하여 그 저해형식은 ATP와 길항적, Na⁺ 및 K⁺와 비길항적인 것을 밝혔다.

Ishizuka 등(1972, 1974)은 DKC의 막에 대한 작용에 주목하여 많은 membrane associated로부터 생성되는 항체생산에 대한 작용을 검토한 결과 액성항체생산의 촉진작용을 나타내는 것을 확인하였다. 즉, DKC는 쥐의 1차 및 2차 항체생산을 저투여량으로 증강하여 면역 담당세포(쥐 지라세포)의 ³H-티민의 도입을 증강시켰다.

또한 DKC는 암에 걸린 쥐의 항체생산 기능의 저하를 회복시켜 부레오마이신과 겸용하면 Ehrlich 복수암에 대한 화학요법 효과를 높인다.

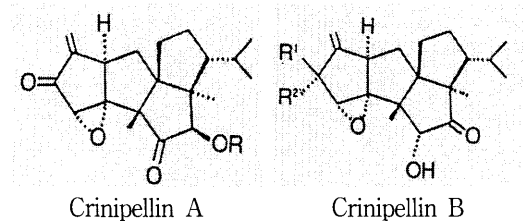
콜리올린 생산균과 채집지가 다른 주(株)가 데옥시콜리올린산을 생산하는 것을 부기한다. 본 물질의 항균활성은 약하다(梅澤, 昭63).



Deoxycoriolin acid

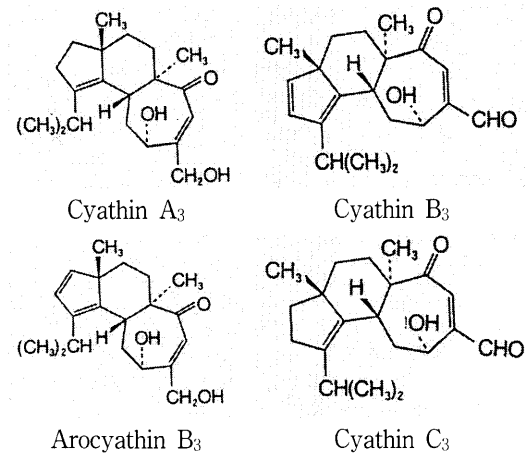
4) Crinipellin A, B

Crinipellin A,B는 각종 세균, 효모에 유효한 물질로서 *Crinipellis atipitaria* (Fr.) Pat.의 배양액으로부터 Kupka 등(1979)에 의해 분리되었다. 천연물로서는 처음으로 tetraquinane 골격을 갖는 화합물이다. Anke 등(1989)에 의해서도 이 구조가 결정되었다. 본 물질은 저농도에서 DNA, RNA 합성(EAC)를 저해하며, 또한 O₂의 도입을 저해한다. 용혈작용은 없다(Kupka, 1979).



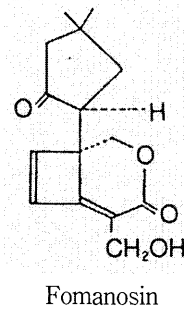
5) Cyathin

Gyathin은 *Cyathus helenae*(참잔버섯과)의 배양액이 gram양성균, 음성균, 곰팡이에 유효한 것이 발견되어 Allbut 등(1971)에 의해 정제되었다. 본 균주는 아래와 같은 다종의 유연체를 생산하고 있다. 시아틴 A₃(C₂₀H₃₀O₃), A₄(C₂₀H₃₀O₄), 아로시아틴 A₄(C₂₀H₃₀O₄), B₃(C₂₀H₂₈O₄), C₅(C₂₀H₂₆O₅)가 분리되어(Allbut., 1952), B₃ 및 C₃(Ayer등, 1973), A₃ 와 아로시아틴 B₃(Bauerle등, 1982)의 구조가 결정되었다.



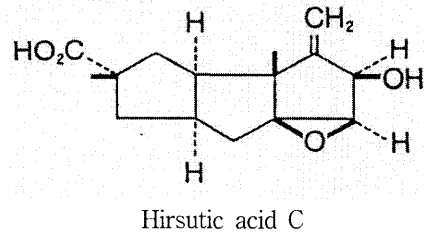
6) Fomanosin

Fomanosin은 *Fomes annosus*(구멍장이버섯과)의 배양액으로부터 분리되며, *Pinus teada*(테다소나무)의 묘목, *Chlorella pyrenoidosa*의 세균 생육을 억제한다(Kepler등, 1967).



7) Hirsutic acid

*Stereum hirsutum*로부터 Hirsutic acid A, C, N 3종이 분리되었고(Heatley등, 1947), A 및 N은 항균력을 지닌다. 모든 세균에 유효하다. Comer(1965, 1967) 등에 의해 구조가 결정되었다.

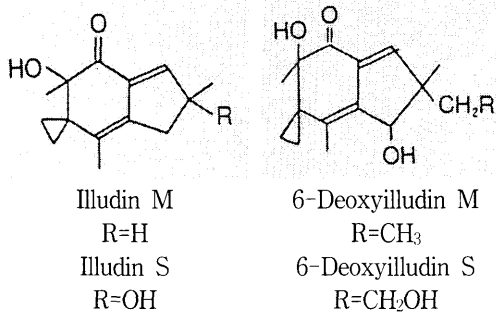


8) Illudin 및 6-Deoxyilludin

Illudin M 및 S는 *Clytocybe illudens*로부터 세균 및 곰팡이에 유효한 물질로서 분리되어 제암항생물질에 대한 연구가 시작될 때에 Reilly 등(1953)에 의해 쥐 육종 180에 대한 생육저해 작용이 보고되었다. 일본에서도 Komazu(1962), Shirahama(1962), Nakanish(1963) 등에 의해 *Lampteromyces japonicus*(화경버섯, 송이과)로부터 분리되어 각각 램프테린, 루나마이신, 램프테롤로 명명되었으나 모두 Illudin S와 동일 물질이었다. Shirahama(1962), Nakanish(1963)

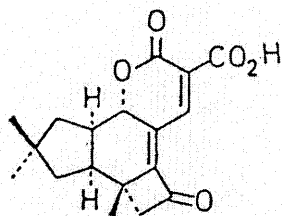
등에 의하여 M 및 S가 *in vitro*, *in vivo*에서 EAC의 생육을 저해하는 것, 또한 Yoshida(昭63) 등에 의해 용혈작용이 있는 것이 보고되었다. McMorris(1963) 등에 의한 평면구조, Tada 등(1964), Nakanish 등(1965)에 의해 절대구조가 밝혀졌다.

최근 Hara 등(1987)은 *Pleurotus japonicus* (느타리과)의 배양액으로부터 *Bacillus subtilis*의 생육을 저해하는 물질을 단리하여 6-deoxyilludin S 및 M으로 결정하였다. 이들은 다른 세균이나 곰팡이의 생육을 저해하지는 않는다. M은 *in vivo*에서 쥐 백혈병에 유효하나 S 및 illudin S 및 M은 무효하다.



9) Lentinelic acid

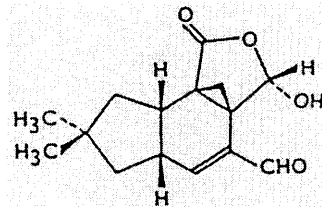
이 화합물은 *Lentinellus omphalodes* (Fr.) P. Kart 및 *L. ursinus* (Fr.) Kühn의 배양액에서 단리되어 X선 결정해석에 의해 절대구조가 Anke 등(1988)에 의해 결정되었다. 세균에 대해서는 비교적 넓은 항균spectra를 나타내고, 그 methylester는 곰팡이, 효모에 유효하지만 세균에는 거의 무효하다. EAC의 DNA, RNA, 단백질합성을 같은 정도로 저해한다.



Lentinelic acid

10) Marasmic acid

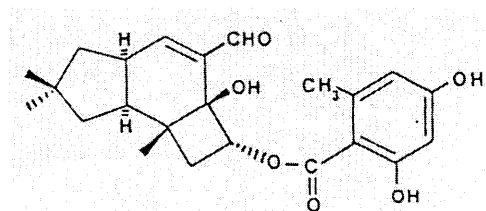
이 화합물은 *Marasmius conigenum*(송이과)의 배양액에서 단리되었고, Kavanagh 등(1949)에 의해 구조가 결정된 물질로서 gram 양성균의 생육을 저지한다.



Marasmic acid

11) Melleolide

Armillaria mellea(뿔나무버섯, 송이과)의 배양액에서 단리되었고, Sharon 등(1982)이 X선 결정해석에 의해 그 구조가 결정되었다. 이 생산균은 참나무의 뿌리에 생육하고 세균을 배제하는 화합물을 생산하고 있는 것으로 항 곰팡이 작용을 갖는다.



Melleolide

12) Merulidial

Merulidial은 *Merulius tremellosus*(야교버섯, 야교버섯과)의 배양액에서 단리 되었으며(Quack 등, 1978), Giannetti(1986) 등에 의해 구조가 결정되었다. Merulidial(그림3)의 활성은 적지만 세균, 곰팡이, 효모 등의 생육을 저해한다. RNA, 단백질 합성에 비해 DNA합성을 보다 저농도로서 저해한다. 또한 *Salmonella typhimurium* TA 100을 이용한 변이원성 test에서는 약한 변이원성이 인정되어 철형(鐵型) DNA와 반응하여 DNA복제를 저해하는 것으로

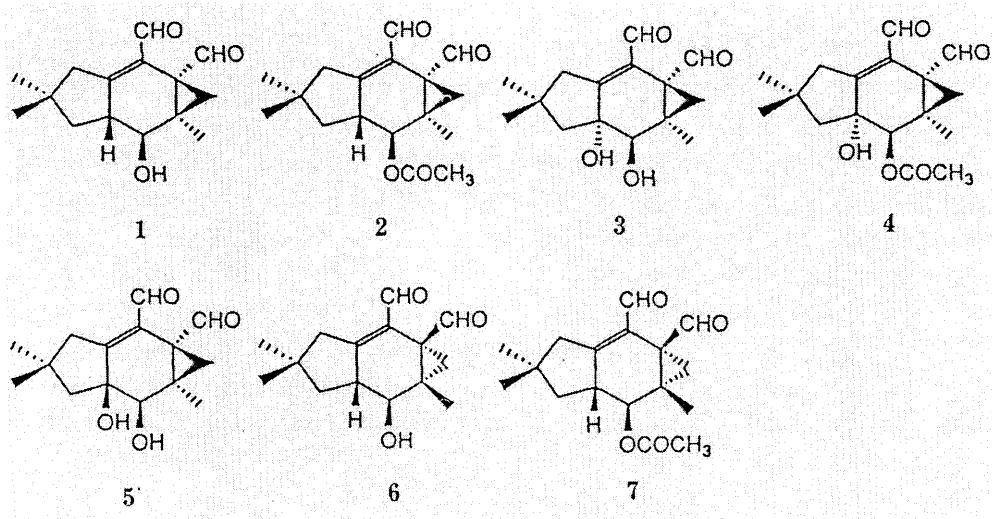
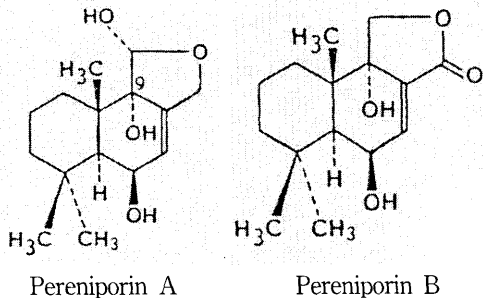


그림 3. Merulidial와 그 관련 화합물

추측된다. 더욱이 구조-활성상관이 조사되어 (Anke 등, 1989) 그림3의 1 및 2는 항균활성과 더불어 세포독성을 나타내지만 기타 활성은 낮고, 또 1, 3, 5는 변이원성을 나타낸다. 따라서 종래보다 생물활성발현에 필수라고 생각되었던 불포화 dialdehyde만이 생물활성에 관여하는 것이 아니라는 것이 밝혀졌다.

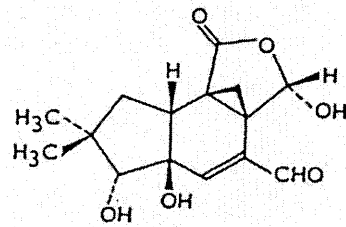
13) Pereniporin A, B

Pereniporin A,B는 *Perenniporia medullaepanis* (흰구멍버섯, 구멍장이버섯과)의 배양액에서 단리, 구조 결정된 gram 양성균으로 유효한 화합물이다(Kida 등, 1986). 본 물질은 양상추의 뿌리신장을 저지하고 독물 세포에 대해서는 약한 독성을 나타낸다.

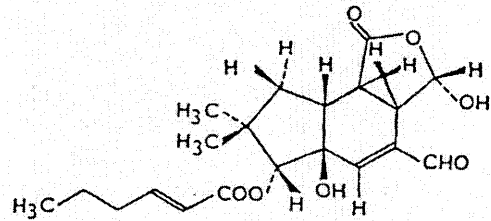


14) Pilatin

Pilatin은 *Flagelloscypha pilatti*가 생산하는 항생물질로서 marasmic acid의 유연체이다 (Heim 등, 1988). 세균, 곰팡이에 유효하지만, marasmic acid 쪽이 활성이 높고 변이원성도 높다. 세포독성(EAC)이 강하고 특히 DNA, RNA합성을 강하게 저지한다. Pilatol (9β, 10α-dihydromarasmic acid)은 항균활성은 낮다.



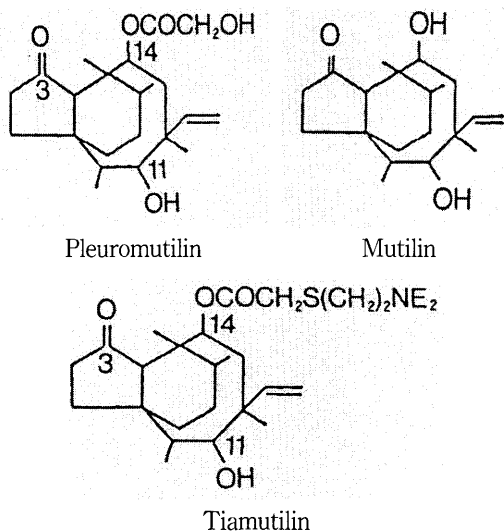
Pilatol



Pilatin

15) Pleuromutilin

이 물질은 Kavana 등(1951)에 의해 *Clitopilus passeckerianus*(그늘버섯속, 외대버섯과)의 배양액에서 단리되었고, Anke(1985), Arigoni(1962)에 의해 구조가 결정되었으며, 생합성 경로도 연구되었다(Birch등, 1963; Buzzolini, 1966; Ružička, 1963). 본 물질은 gram 양성균에 유효한 물질로서 발견되었지만, 그 후 사람과 동물의 감염증으로서 치료가 곤란하였던 mycoplasma에 유효하다는 것이 알려졌으며 화학요법에 적당한 유도체를 합성(그림 4)하는 노력이 이루어졌다(Grandle, 1968; Riedle, 1971; 1976). 그리고 Helmut 등(1976)은 계통적으로 합성연구(66개의 유도체가 합성됨)를 하였으며, 구조-활성상관을 조사하였다. 그 결과 5원환 carbonyl기(基), C-11의 수산기는 활성에 불가결이고, vinyl기의 환원은 활성에 영향하지 않고, C-14의 수산기가 유리(遊離)인것은 불활성인것과 C-14의 측쇄의 변경은 활성이 높을 가능성이 있는 것으로 밝혔다. 이상과 같은 결과로 화학요법에 적당한 것으로 14-deoxy-14-(2-diethylaminoethyl)thioacetoxymutilinhydrogen fumarate (tiamulin)가 선택되었다.



16) Pleurotello, Pleurotellic acid, Hyponophilin

이 물질들은 *Pleurotellus hypnophilus* (Berk) Sacc.의 배양액에서 얻어진 coriolin의 유사 화합물이다(Kupka, 1981). 어느 것도 항균 스펙트라는 넓고, 세균, 곰팡이, 효모의 생육을 저해한다.

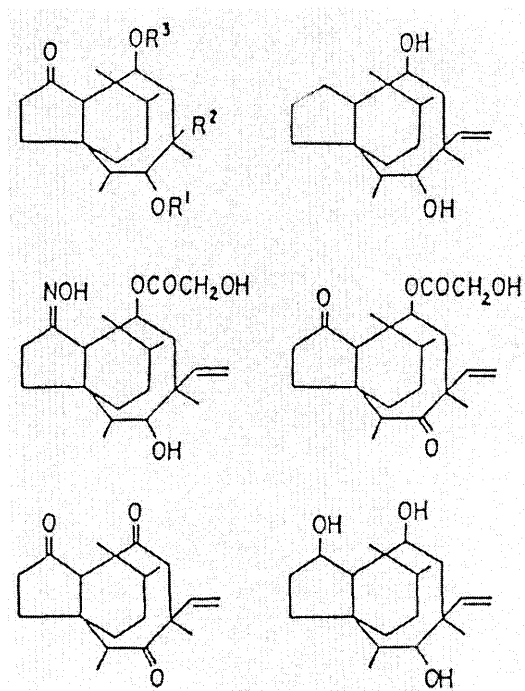
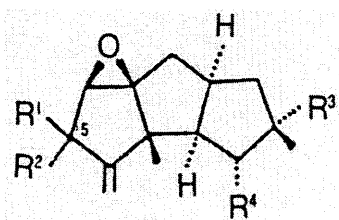
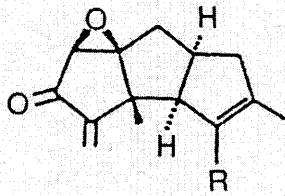


그림 4. Pleuromutilin의 유도체

EAC에도 독성을 나타내고 그 DNA, RNA 합성을 저해한다. 또한 *Salmonella typhimurium* TA 100에 대해 변이원성을 나타낸다. R¹, R²의 환원 및 시스테인 부가물은 항균활성을 저하한다.



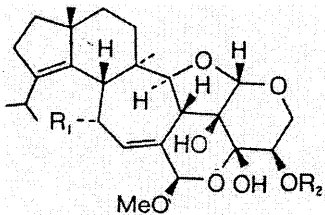
Hyponophilin
 R₁=R₂=O
 R₃=CH₃, R₄=OH



Pleurotellol
R=CH₂OH
Pleurotellic acid
R=CO₂H

17) Striatin A, B, C

이 화합물들은 *Cyathus striatus*(주름чат잔버섯, 찻잔버섯과)의 배양액에서 단리되었으며, gram 양성균, 곰팡이 등에 유효한 화합물이다 (Anke 등, 1977). A 및 C는 DNA, RNA, 단백질의 합성을 저해하지만 1차 표적은 불명이다. Hecht(1978) 등에 의해 X선 결정해석에 의해 절대구조가 결정되었다.



Striatin A R₁=H, R₂=Ac
Striatin B R₁=OH, R₂=Ac
Striatin C R₁=OH, R₂=H

3. 방향족화합물

1) Calvatic acid

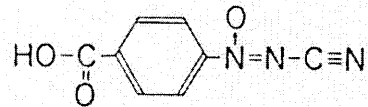
이 물질은 Umezawa 등(1975)에 의해 *Calvatia craniiformis*의 배양액에서 보통 항균 스펙트라를 나타내는 물질로 단리되었다. 구조 결정으로 합성되었고 유도체도 합성되었다. 또한 같은 Gasco 등(1974)도 *Calvatia lilacina*가 생산하는 항생물질의 구조결정을 하였으며, Calvatic acid(CA)와 동일물질임을 알 수 있었다. CA는 gram 양성균, 음성균, 곰팡이에 유효하다. 쥐에 대한 LD₅₀은 125~mg/kg(ip)이다(Umezawa, 1975).

CA는 물고기병의 병원균인 *Aeromonas salmonicida*(살모넬라균류) 및 *Vibrio anguillum*(비브리오균류)의 생육을 강하게 저지하는 것으로서, 關澤 등(昭50)은 *Aeromonas* sp.에 대한 CA의 예방 및 치료효과를 조사한 결과, CA는 약육중에서는 5μg/ml에서 예방효과를, 10μg/ml에서는 치료효과를 나타내지만, 경구투여에서는 예방, 치료효과를 나타내지 않았다.

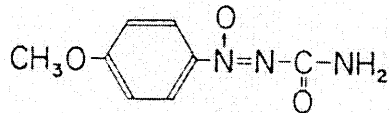
그후 Okuta 등(1982)에 의해 *Lycoperdon pyriforme*(좀말불버섯, 말불버섯과)의 배양액에서 단리되었고, 또한 Okuda 등(1982)이 다른 복균류(*Gasteromyces*)의 1주(株)에서 단리된 4-methoxybenzene-1-azoformamide 정도로 azoxykormamide를 단리하였다. 이것의 화합물은 CA 합성의 중간체이다.

이 azoformamide, azoxykormamide의 가운데에는 *Mycobacterium smegmatis*에 특이적으로 유효한 것도 있지만 어느 것도 사람형 결핵균에는 무효하다. Azoxykormamide 이외는 항균활성은 약하다.

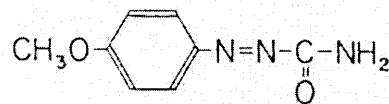
최근 Miglietta 등(1987)은 CA가 배양간세포로부터 젖산 dehydrogenase의 방출을 일으키는 것과 glucose-6-phosphatase을 저해하는 것을 보고하였다.



Calvatic acid



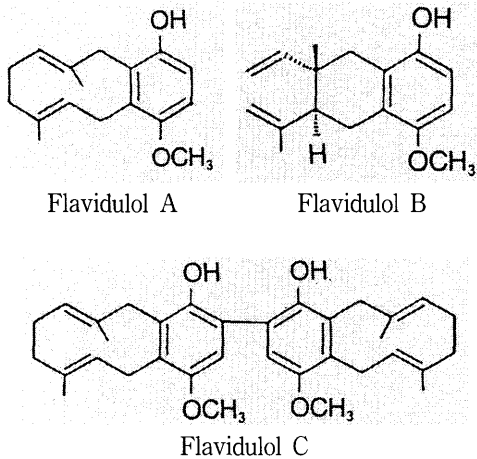
4-Methoxybenzene-1-ONN-azoxyformamide



4-Methoxybenzene-1-azoformamide

2) Flavidulol A, B, C

Lactarius flavidulus(누룩젓버섯, 무당버섯과)의 자실체에서 얻어졌고, gram양성균, 진균(*Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans* 등)에 유효한 geranylphenol이다.



3) Grifolin

Farnesyl phenol에 있는 grifolin은 Hirada 등(1949)에 의해 *Grifola confluens*(구멍장이버섯과)로 새형 결핵균으로 유효한 물질로 단리되었고, Goto 등(1963)에 의해 구조 결정되었다.

최근, Ishii 등(1988)에 의해 *Polyporus dispansus*(꽃구멍장이버섯, 구멍장이버섯과) 및 *P. confluens*(다발구멍장이버섯, 구멍장이버섯과) 보다 수가 많은 grifolin 관련화합물(그림5)이 단리 되었지만 항균활성을 가지고 있는지 아닌지는 아직 불명하다.

4) Oosponol

이 물질은 Komazu 등(昭43)에 의해 항곰팡이, 항원충 물질로서 *Trametes albidia*(구멍장이버섯과)에서 분리 되었고, 또한 Umezawa 등(1972)에 의해 gram 양성균으로 유효한 물질 및 dopamine-β-hydroxyrase(DBH) 저해물질로서 *Gloeophyllum striatum*(구멍장이버섯과)의 배양액에 의해 분리된 것으로서 구조결정의 결과, 먼저 Yamamoto 등(1962)이 *Oospora astringens*의 배양액으로부터 얻어진 것과 일치 하였다.

Oosponol은 승압작용을 가지고 있는 norepinephrine 생합성의 최종단계를 촉매하는 DBH를 저해하고, 자연발증 고혈압 쥐에 복강내 투여하였더니 강한 강압작용을 나타내었다. 또한 토끼에게 피하주사 하여 모세혈관의 투과성을 조사하였는데 histamine과 bradykinin 이상의 촉진작용을 나타내었다(Umezawa 등, 1972).

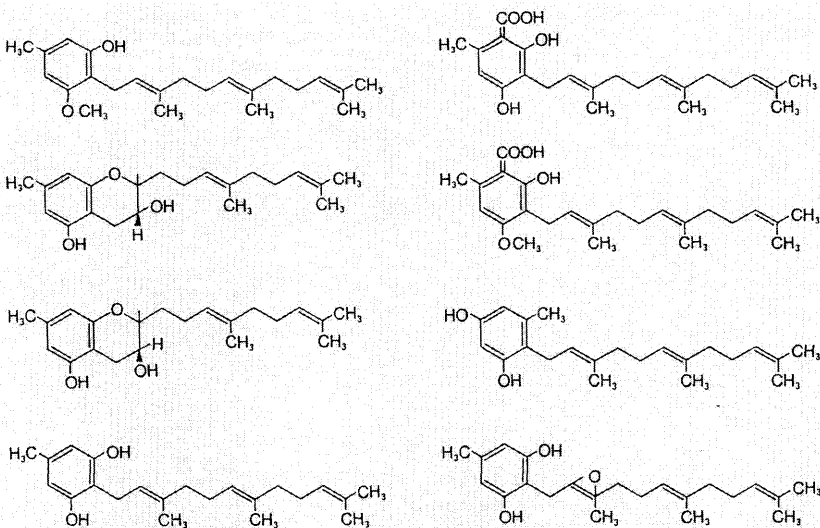
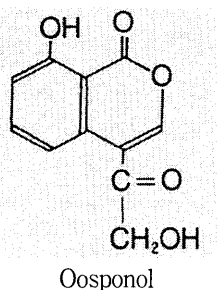
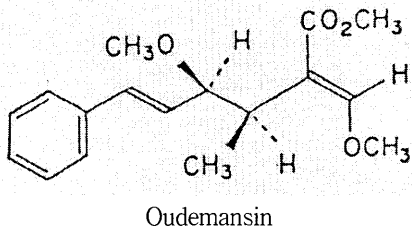


그림 5. Grifolin과 관련화합물



5) Oudemansin

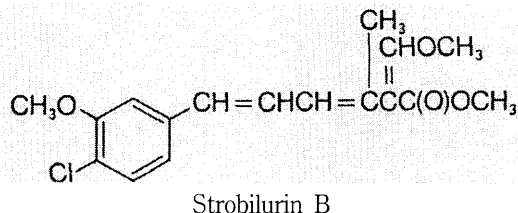
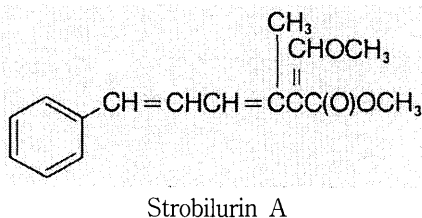
이 물질은 Anke 등(1979)에 의해 발견된 *Oudemansiella mucida*(큰적간뿌리버섯, 송이과)로 만든 항 곰팡이 물질로서 X선 결정해석에 의해 그 절대구조가 결정되었다. 본 물질은 다음에 서술하는 strobilurin A와 비슷한 구조를 가지고 있고, 곰팡이, EAC의 mitochondria의 Mubikinol cytochrom c reductase를 특이적으로 저해한다. 또한 glucose의 첨가에 의한 저해활성은 확인되지 않았다. 이것은 glucose의 glycolysis에 의해 ATP가 생산되기 위한 것으로 생각된다.



6) Strobilurin A = Mucidin

이 물질은 Sübik 등(1974)이 1969년 *Oudemansiella mucida*(큰적간뿌리버섯, 송이과)의 배양액에서 항 곰팡이 물질로 단리하고 mucidin이라 명명하였다. 그 후 Anke 등(1977, 1980)은 *Strobilurus tenacellus*(송이과)의 배양액에서 항곰팡이 작용을 하는 2종의 물질을 단리 하고 strobilurin A, B라 명명하였다. 구조연구 결과, strobilurin A는 mucidin과 동일 물질이라는 것이 밝혀졌다(Gagow 등, 1986). A는 *Aspergillus niger*의 포자발아를 저해하고, 그 작용기작의 연구로부터, 본 물질은

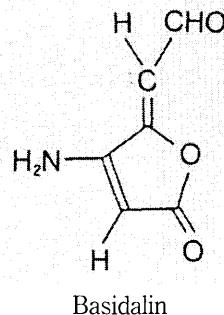
mitochondria 에 대한 cytochrom b와 c사이의 전자전달을 특이적으로 저해하는데, 이것이 A의 작용 primary site가 있다는 것을 알았다(Gagow 등, 1986; Sübik 등, 1974). 또한 A의 작용은 질적으로 myxothiazol(cytochrom b와 연결하여 호흡을 저해한다)과 동일하지만 antimycin과는 다르다.



4. 기타 항생물질

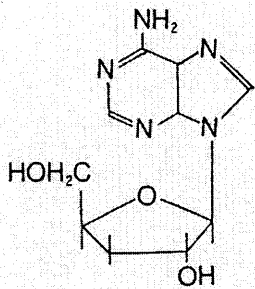
1) Basidalin

이 물질은 *Leucoagaricus naucina* (Fr.) Sing.(주름버섯과)의 배양액으로부터 결정되어 단리 되고 Linuma(1983)에 의해 그 구조가 결정되었다. 본 물질은 gram양성균으로 약한 활성을 나타내고, 쥐 백혈병 L 1210에 *in vivo*에서 연명효과를 나타낸다. DNA, RNA, 단백질 합성(L 1210)을 같은 정도로 저해한다. 소량의 E-이성체가 존재한다.



2) Cordycepin = 3'-deoxyadenosine

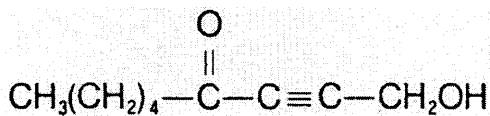
이 물질은 Cunningham 등(1951)에 의해 *Cordyceps miritaris*(동충하초, 동충하초과)로부터, 또한 Gitterman 등(1964), Kaczka 등(1964)에 의해 *Aspergillus nidulans*로 분리되고, 선택적으로 *Bacillus subtilis*의 생육을 저해하는 물질이며 또한 KB세포로 독성을 나타낸다(Rottman 등, 1964). *Bacillus subtilis*에 대한 항균력은 adenine과 guanine에 의해 결함되어 사라진다(Rottman 등, 1964). Cordycepin은 세포내에서 인산화 되고, cordycepin 3인산이거나, 연장되어 있는 RNA쇄(鎖)의 3' 말단으로 채워진다. 이러한 3'의 수산기를 부수기 위한 RNA사슬의 연장은 이점에서 저지된다(Penman 등, 1970).



Cordycepin

3) 1-Hydroxy-2-nonyn-4-one

이 물질은 *Ischnoderma benzoinum* (Wahl) Karst의 배양액에서 Anke 등(1982)에 의해 분리되었다. 곰팡이, 효모 등의 생육을 특이적으로 저지하고, EAC, DNA, RNA, 단백질 합성을 같은 형태로 저해한다. cysteine의 첨가에 의해서 본 물질이 불활성화 된다는 것을 밝혔다.

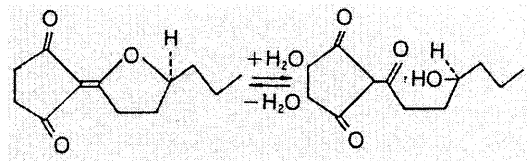


1-Hydroxy-2-nonyn-4-one

4) Oudenone

이 물질은 *Oudemansiella radicata*(민긴뿌리버섯, 송이과)의 배양액 중에 norepinephrine 생합성의 물속단계를 촉매하는 tyrosine 수산화효소(TH)의 저해물질 및 *Pyricularia oryzae*(벼이모찌병균)의 생육저지 물질로 발견되었다. 단리 정제한 결과, 동일물질인 것으로 확인되었다(Umezawa 등, 19970). 본 물질은 Ohno 등(1971)에 의해 구조결정된 특이한 trion화합물로서 2-acetyl-1,3-cyclopentanedione을 출발원료로 하여 2단계로 합성된다.

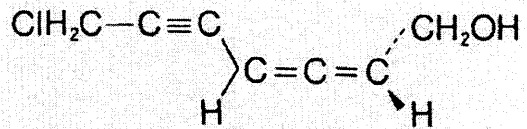
Oudenone은 $2.5 \times 10^{-4} M$ 에서 TH를 50% 저해하고, 선택적으로 *Pyricularia oryzae*의 생육을 저지한다. 또한 자연발증고혈압 쥐에 대한 복강내 투여에서 강한 강압작용을 나타내었다. 독성은 대단히 낮고, Na염의 실험쥐에 대한 LD₅₀은 복강내 투여에서 1,850mg/kg, 경구투여에서 2,000mg/kg이었다.



Oudenone

5) Scorodonin

이 물질은 *Marasmius scorodonius* (Fr.) Fr.의 배양액에서 얻어진 것으로서, 곰팡이, 효모의 생육을 저지한다. EAC, DNA, RNA의 합성을 강하게 저지하지만 단백질 합성은 저지하지 않는다(Anke 등, 1980).

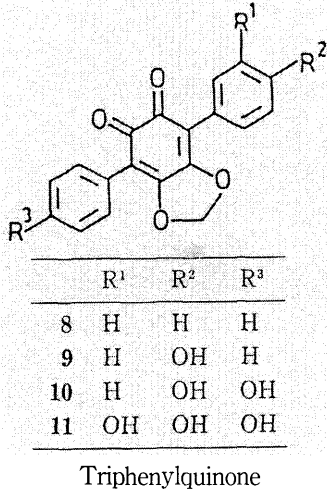


Scorodonin

6) Triphenylquinone

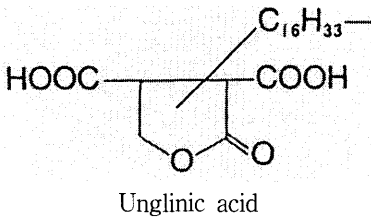
이 물질은 *Punctularia atropurpurascens* 및 *Punctularia strigosozonata*의 배양액으로

부터 얻어진 자색색소이다. 전자는 8~11을 생산하고, 후자는 8만을 생산한다. 8, 9 및 11은 gram양성균의 생육을 저지하지만 10은 저지하지 않는다(Ante 등, 1984).



7) Unglinic acid

이 물질은 *Polyporus beturinus*(구멍장이버섯과)로부터 단리된 *Micrococcus pyogenes*로 유효하며 구조는 아래와 같은 것으로 추정한다(Birkinshaw 등, 1952).

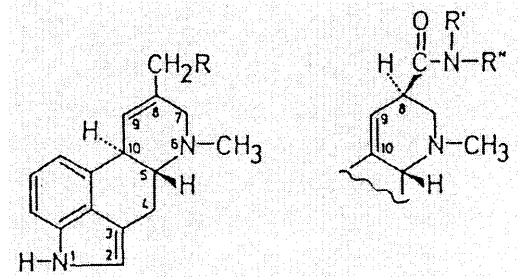


8) Clavine

Clavine류는 Hofmann(1961)에 의해 *Claviceps* 속의 1균주로부터 얻어진 알칼로이드이다. 그 후 Eich 등(1984)에 의해 본 물질이 mauslinpomer인 L5178Y의 생육을 저해하는 것, DNA합성을 특이적으로 저해하는 등의 보고가 있었고, 항균활성에 대한 기재는 없지만 충분한 것으로 추측되고 있고, 본 항의 마지막에 추가하였다(그림6). Agroclavine, 1-propylag-roclavine, 1-propyl-

festuclavine 및 1-allylfestuclavine은 강한 세포독성을 나타낸다.

버섯의 대사산물로서 알칼로이드는 수는 적지 않지만 염기성물질은 많지 않다.



Agroclavine R=H
 erymoclavine R=OH
 rizenrguric acid amide R' =R'' =H
 rizenrguric acid zerthylamide R' =R'' =C₂H₅

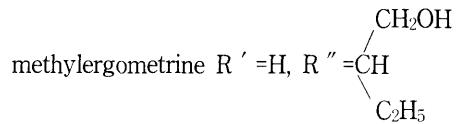
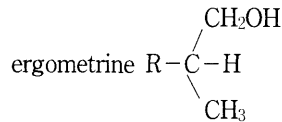


그림 6. Clavine류

9) 그 외의 물질

본 항에서는 구조미결정의 항생물질을 예를 들어 기록하였다. *Isaria creafaceae*의 변이균으로부터 *Candida albican*(Tauber등, 1963). 여기서 버섯이 불포화결합을 가진 많은 수의 비단백질성 아미노산을 생산하는 것을 덧붙여 표기하였다(畑中, 1976).

Gram 양성균 및 항산성균에 유효한 pleurotin (C₂₀H₂₂O₅), *Pleurotus griseus*(Takeuchi 등, 1971), gram 양성균, 음성균, 곰팡이에 약한 활성을 나타내는 fomecin A(C₈H₈O₅), *Fomes juriperinus*(Anchel등, 1952), gram 양성균, 음성균에 유효한 polyporin (*Polystictus sanguinens*)(Bose, 1945), 항세균작용을 하는 picacic acid(*Coprinus picaceus*)(Wilkins, 1947), gram 양성균, 음성균에 유효한 campestrin

(*Psalliota campestris*) (Bose, 1955), *Boletus lutes*가 생산하는 항세균성 물질(Gosida, 1962), gram 양성균 음성균으로 유효한 clitocybin (*Chitocybe candida*) (Hollande, 1945) 등이 있다.

III. 결 론

과거 40년에 걸쳐 발견된 버섯이 생산하는 항생물질에 대해서 개략적으로 서술 하였지만, 이 중 에서 사람의 감염증 치료약으로서 쓰이고 있는 것은 아직 없으며 생리활성 물질로서의 활용이 흥미롭다.

버섯의 항생물질은 방선균에 비해서 본문에 기재 수도 적고 구조의 다양성도 부족하다. 즉 3중 결합을 가진 화합물, terpenoid 화합물, 수종의 방향족화합물, 그 외 수종이 알려져 있다. 이상핵산인 cordycepin(버섯이외의 미생물도 만듦)이 외에는 대부분 지용성 화합물이고 더욱이 그것은 중성물질이 대부분이며 산성물질은 적고 염기성 물질로 알려진 것은 별로 없다.

그러나 acetylene 화합물, terpenoid 화합물은 기타 버섯의 독특한 생산물이고, 다른 미생물과 식물의 생산물에는 보이지 않는다. 특히 terpenoid 화합물로 한정된 그 구조물은 다양하다. 이들 버섯의 대사산물은 항생물질로 사용되지 않고, 각종 효소저해물질, 면역조절물질 등 생리활성 물질로서 흥미 있는 화합물군이다.

버섯의 항생물질 연구를 발전시키기 위해서는 새로운 screening법을 개발하는 것은 말할 것도 없으며 다른 속의 균주는 다른 항생물질을 생산하고 새로이 같은 속 같은 종이라도 채집지가 다를 경우 다른 항생물질을 생산하는 것이라 생각 된다. 현재 순수분리의 곤란, 배양이 곤란한 버섯, 채집이 곤란한 지역의 버섯 등을 채집하는 것이 중요하다. 현재 지구상에는 수천종의 버섯이 존재하고 있지만 머지않아 어떤 종이 screening 될지는 참으로 불분명하다.

앞으로 버섯의 대사산물의 종합적 이용을 생각 할 때 버섯의 생화학적, 균학적 연구가 더욱 중요

한 과제의 하나라 사료된다.

IV. 인용문헌

1. 黃炳浩, 李鍾奎. 2005. 버섯의 항종양물질(抗腫瘍物質), 임산에너지 24(1) : 1-12.
2. 石塚雅章他. 1974. 醫學のあゆみ, 91, 519.
3. 關澤泰治地. 日本特許公開公報, 昭50-28815.
4. 小松信彦. 1962. 日本細菌誌, 16, 746.
5. 小松信彦. 日本特許公開公報, 昭43-5715.
6. 椎尾 剛. 日本特許公開公報 : 昭48-35085.
7. 水野卓, 川合正次. 2000. きのこの化學. 生化學. 學會出版センター. 13-26.
8. 中西香爾他. 1963. 藥學誌, 83, 377.
9. 畑中信一. 1976. 化學と生物, 14, 205.
10. 梅澤浜夫他. 日本特許公開公報, 昭49-1795.
11. 梅澤浜夫他. 日本特許公開公報, 昭63-63672.
12. Allbut, A. D. et al. 1971. *Can. J. Microbiol.*, 17, 1401.
13. Anchel, M. 1952. *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1588.
14. Anchel, M. & Hervey, A. 1950. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 36, 300 ; 38, 927.
15. Anchel, M. 1949. *J. Biol. Chem.*, 208, 319.
16. Anchel, M. 1955. *Science*, 121, 607.
17. Anchel, M. et al. 1948. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 34, 498.
18. Anchel, M. et al. 1961. *J. Biol. Chem.*, 199, 133.
19. Anchel, M., Hervey, A. & W. J. Robbins. 1952. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 38, 655
20. Anke, T. et al. 1985. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 24, 709.
21. Anke, H. et al. 1989. *J. Antibiot.*, 42, 738.
22. Anke, T. & Oberwinkler, F. 1977. *J. Antibiot.*, 30, 806.

23. Anke, T. *et al.* 1977. *J. Antibiot.*, 30, 221.
24. Anke, T. *et al.* 1979. *J. Antibiot.*, 32, 1113.
25. Anke, T. *et al.* 1980. *J. Antibiot.*, 33, 463.
26. Anke, T. *et al.* 1982. *Z. Naturforsch.*, 37c, 1.
27. Ante, H. *et al.* 1984. *Z. Naturforsch.*, 39c, 695.
28. Arigoni, P. *et al.* 1962. *Gazz. Chim. Ital.*, 92, 884.
29. Ayer, W. A. & Taube, H. 1972. *Tetrahedron Lett.*, 1917.
30. Ayer, W. A. *et al.* 1973. *Can. J. Chem.*, 51, 3157.
31. Bäuerle, J. *et al.* 1982. *Arch. Microbiol.*, 132, 194.
32. Bently, H. R., Cunningham, K.G. & Spring, F. S. 1951. *J. Chem. Soc.*, 2301.
33. Benz, G. 1948. *Acta Chem. Scand.*, 2, 192.
34. Benz, G. 1959. *Arkiv. Kemi*, 14, 305.
35. Birch, A. J. *et al.* 1963. *Chem. Ind. (London)*, 374.
36. Birkinshaw, J. H., Morgam, E. N. & Findlay, W. P. K. 1952. *Biochem. J.*, 50, 509.
37. Bonavia, G. 1968. Thesis, ETH, Zürich, Nr 4189.
38. Bose, S. R. 1945. *Nature*, 156, 171.
39. Bose, S. R. 1955. *Nature*, 175, 468.
40. Bu'Lock, J. D. *et al.* 1955. *J. Chem. Soc.*, 4270.
41. Buzzolini, M. 1966. Thesis, ETH, Zürich, Nr 3797.
42. Canbie, R. C. *et al.* 1963. *J. Chem. Soc.*, 4120.
43. Comer, F. W. *et al.* 1965. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 310.
44. Comer, F. W. *et al.* 1967. *Tetrahedron*, 23, 4761.
45. Cunningham, K. G. *et al.* 1951. *J. Chem. Soc.*, 2299.
46. Doery, H. M. *et al.* 1951. *Antibiot. Chemother.*, 1, 409.
47. Eich, E., Eichberg, D. & Müller, W. E. G. 1984. *Biochem. Pharmacol.*, 33, 523.
48. Flon, H. & Anchel, M. 1958. *Arch. Biochem. Biophys.*, 78, 111.
49. Gagow, G. V., Gribble, G. W. & Trumpower, B. L. 1986. *Biochemistry*, 25, 775.
50. Gasco, A. *et al.* 1974. *Tetrahedron Lett.*, 3431.
51. Giannetti, B. M. *et al.* 1986. *Tetrahedron*, 42, 3579.
52. Gitterman, C. D. 1964. *J. Med. Chem.*, 8, 664.
53. Gosida, L. E. 1962. *J. Microbiol.*, 8, 43.
54. Goto, T. *et al.* 1963. *Tetrahedron*, 19, 2079.
55. Grandle, E. 1968. Austrian Patent 261, 804.
56. Hara, M. *et al.* 1987. *J. Antibiot.*, 40, 1643.
57. Heatley, N. G. *et al.* 1947. *Br. J. Exp. Pathol.*, 28, 35.
58. Hecht, H-J. *et al.* 1978. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 665.
59. Heim, J. & Anke, T. 1988. *J. Antibiot.*, 41, 1752.
60. Hirata, Y. & Nakanishi, K. 1949. *J. Biol. Chem.*, 184, 135.
61. Hofmann, A. 1961. *Planta Med.*, 9, 354.
62. Hollande, A. C. 1945. *Compt. Rend.*, 221, 361.
63. Ishii, N. *et al.* 1988. *Chem. Pharm.*

- Bull.*, 36, 2917.
64. Ishizuka, M. 1972. *J. Antibiot.*, 25, 320.
 65. Joens, E. H. R. *et al.* 1963. *J. Chem. Soc.*, , 2048.
 66. Kaczka, E. A. *et al.* 1964. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 14, 456.
 67. Kavana, F. *et al.* 1951. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 37, 570.
 68. Kavanagh, F. *et al.* 1949. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 35, 343.
 69. Kavanagh, F. *et al.* 1949. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 36, 1.
 70. Kavangh, F. *et al.* 1952. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 38, 555.
 71. Kepler, J. A. *et al.* 1967. *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 1260.
 72. Kida, T. *et al.* 1986. *J. Antibiot.*, 39, 613.
 73. King, T. J. *et al.* 1977. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 727.
 74. Kunimoto, T. *et al.* 1973a. *Biochim. Biophys. Acta*, 298, 513.
 75. Kunimoto, T. & Umezawa, H. 1973b. *Biochim. Biophys. Acta*, 318, 78.
 76. Kupka, J. *et al.* 1979. *J. Antibiot.*, 32, 130.
 77. Kupka, J. *et al.* 1981. *Arch. Microbiol.*, 130, 223.
 78. Lauer, U. *et al.* 1989. *J. Antibiot.*, 42, 875.
 79. Linuma, H. 1983. *J. Antibiot.*, 36, 448.
 80. McMorris, T. C. & Anchel, M. 1963. *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 831.
 81. Miglietta, A. *et al.* 1987. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 56, 265.
 82. Miller, M. W. 1961. *The pfizer Handbook of Microbial Metabolites*, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, p.107-117.
 83. Nakanish, K. *et al.* 1965. *Tetrahedron*, 21, 1231.
 84. Ohno, M. *et al.* 1971. *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 1285.
 85. Okuda, T. *et al.* 1982. *Trans. Mycol. Soc. Jpn.*, 23, 225.
 86. Penman, M., Rosbash., S., Penman, M. 1970. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 67, 1989.
 87. Quack, W. *et al.* 1978. *J. Antibiot.*, 31, 737.
 88. Reily, H. C. *et al.* 1953. *Cancer Res.*, 13, 68.
 89. Riedle, K. 1971. *Ger. Offem.*, 2, 036, 027.
 90. Riedle, K. *et al.* 1976. *J. Antibiot.*, 29, 132.
 91. Robbins, W. J. & Kavanagh, F. 1947. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 33, 176.
 92. Robbins, W. J. & Kavanagh, F. 1947. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 33, 171.
 93. Rottman, F. & Guarino, A. J. 1964. *Biochim. Biophys. Acta*, 80, 632, 640.
 94. Ružička, L. *et al.* 1963. *Pure Appl. Chem.*, 6, 439.
 95. Schramm, G. *et al.* 1978. *Chem. Ber.*, 111, 2779.
 96. Sentenac, A., Ruet, A. & Formageot, P. 1968. *FEBS Lett.*, 2, 53.
 97. Sharon, L. *et al.* 1982. *Tetrahedron Lett.*, 23, 2515.
 98. Shirahama, H. *et al.* 1962. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 35, 1047.
 99. Stärk, A. & Anke T. 1988. *Z. Naturforsch.*, 43c, 177.
 100. Sübik, J. *et al.* 1974. *Biochim. Biophys. Acta*, 343.
 101. Tada, M. *et al.* 1964. *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 853.
 102. Takahashi, A. *et al.* 1988. *Chem.*

- Pharm. Bull.*, 36, 2366.
103. Takahashi, S. *et al.* 1971. *Tetrahedron Lett.*, 1955.
104. Takeuchi, T. *et al.* 1969. *J. Antibiot.*, 22, 215.
105. Takeuchi, T. *et al.* 1971. *J. Antibiot.*, 24, 631.
106. Tauber, W. Q. & Vining, L. C. 1963. *Can. J. Microbiol.*, 9, 136.
107. Umezawa, H. 1975. *J. Antibiot.*, 28, 87.
108. Umezawa, H. *et al.* 1970. *J. Antibiot.*, 23, 514.
109. Umezawa, H. *et al.* 1972. *J. Antibiot.*, 25, 239.
110. Wilkins, W. H. 1947. *Br. J. Exp. Pathol.*, 28, 53.
111. Yamamoto, I., Nitta, K. & Yamamo, Y. 1962. *Agric. Biol. Chem.*, 26, 486.
112. Yoshida, T. O. *et al.* 1962. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 676.