

6. 새로운 해양 미생물로부터 생산되는 새로운 항생, 항암물질

(C & EN, Jan. 20, 37(2003))

새로운 속들의 해양 박테리아들은 천연물질들을 생산하는데 있어서 커다란 보고가 될 것이다. 1929년에 페니실린으로 시작된 현대 항생물질들의 발견은 20세기에 있어서 가장 중요한 의학적 진보이었으며, 많은 사람들이 감염 질병에 대해서 더 이상 걱정할 필요가 없다고 믿기 시작하였다. 그 이래로 과학자들은 대부분 actinomycete과에 속하는 실모양의 흙에서 분리한 미생물들로부터 생산되는 스트렙토마이신, 벤코마이신등과 같은 수많은 중요한 천연 항생물질들을 분리하였다.

그러나 잘 아는 바와 같이 항생물질들은 증가하는 항생물질에 대해 내성을 지닌 병원균들에 대해 효율성을 잃기 시작하였다. 흙에서 새로운 미생물의 발견 속도는 느려지고 있고, 연구자들은 질병에 대응할 수 있는 새로운 성분들을 생산하기 위해 조합기술이나 분자설계에 관심을 돌리고 있다.

최근까지 과학자들은 대부분 바다에 존재하는 수많은 잠재성이 있는 미생물들에 대해 별로 관심을 갖고 있지 않았다. 그러나 열대지방의 깊은 바다속의 침전물에서 항생 및 항암물질 성분을 생산하는 새로운 속의 actinomycete 박테리아의 발견은 천연 제약품의 새로운 시대가 열리고 있음을 예고하고 있을지도 모른다.

해양 생명공학 및 생물의약품 센터(Scripps Inst. of Oceanography, La Jolla, California) 연구팀은 이러한 미생물을 바하마 해안과 홍해에서 처음으로 발견했고, 이들을 *Salinospora* 라고 명명했다(Appl. Environ. Microbiol., 68, 5005(2002); 그림 1).

그리고 이 연구팀은 *Salinospora*로부터 salinosporamide A라는 성분을 처음으로 분리했는데, 이 물질은 전에 본적이 없는 화학구조를 갖고 있으며 암세포 성장에 매우 선택적이고 잠재적인 저해제로 작용하였다(Angew. Chem. Int. Ed., 42, 355(2003); 그림 2).

여러 해양학자들은 새로운 해양 미생물들을 찾는데 열중하고 있으며 위의 연구팀의 성과에 고무되고 있다. 이들 해양학자들은 해양환경으로부터 잠재적인 생물활성을 갖고 있는 새로운 속의 actinomycete를 발견한 예는 처음 보고된 것이라고 언급하고, 새로운 구조들을 가진 천연물들을 생산하는 미생물들이 수없이 많을 것으로 기대하고 있다. 이러한 발견은 생산의 일각이라고 생각하고 있다.

새로운 미생물 원으로서의 해양의 잠재성에 덧붙여 *Salinospora*종들은 염이 있는 환경에서 성장할 수 있음을 보여주고 있다. 이러한 사실은 실제로 해양 actinomycetes가 존재하는 것인지 아니면 단순히 일부 미생물들이 원래의 환경에서 바다로 씻겨져 내려간 것인지에 대한 오랜 논쟁을 종식시켰다.

이 새로운 미생물을 발견한 연구팀의 팀장은 해양 생물로부터 새로운 산물들을 찾는데 오랜 경험을 갖고 있으며 약 10년전부터 해양미생물들을 찾기 시작하였다. 대부분의 해양 천연물들은 상대적으로 바다의 얕은 곳에 해면들이나 다른 해양 무척추동물들에서 찾을 수 있었다. 이 연구팀장의 성과는 수천미터의 바다 깊은 곳의 퇴적물에서 시료를 채취할 수 있는 기술을 개발함으로써 가능했다.

이 연구팀장은 한때 제약산업은 지구 전체에 걸쳐 모래, 진흙을 채취하는데 90억달러를 소비했지만 해양은 생각지도 않았었다고 얘기한다. 이 연구팀은 처음으로 바닷물에서 미생물을 배양했고, 이 미생물의 16S ribosomal RNA 유전자의 서열을 결정하였다. 모든 박테리

아가 갖고 있는 16S rRNA 유전자는 종종 유전자 다양성의 확인 작업에 쓰인다. 이러한 결과들은 *Salinospora*가 정말로 특이한 속이라는 것을 확인시켜 주었다.

연구자들이 찾고있는 적은 숫자의 *Salinospora*는 그들을 계속 놀라게 할 것이다. 특히 *Salinospora*는 조건이 좋지 않은 바다의 바닥면의 조건에서 잘 성장하는데, 예를들면 빛이 없고, 낮은 온도와 고압같은 조건이다. 이 연구팀은 이미 오대양에서 *Salinospora*를 확인하였고, cm³의 퇴적물당 10,000마리의 미생물을 갖고 있었으며 각 시료에는 전혀 다른 여러 균주들이 존재하고 있었다. 이 연구팀은 5,000균주들을 빨리 분리할 수 있는 능력을 갖고 있다.

그들이 시험했던 배양액중에 상당한 비율이 항생, 항암활성을 보여주었다. 최초로 연구됐던 *Salinospora*로부터 생산된 산물인 salinosporamide A는 clasto-lactcystin-β-lactone의 구조와 비슷한 2개의 링 구조를 갖고 있다. 또한 ormuralide로도 알려진 이 성분은 lactcystin으로부터 전환되었는데, lactcystin은 육지의 *Strptomyces* 박테리아로부터 분리되었다. Salinosporamide A는 특이한 구조를 갖고 있는데, chloroethyl기와 cyclohexene기를 갖고 있다.

한 천연물 화학자는 이러한 물질의 발견은 조합 화학자가 전에 꿈도 꾸지 못했던 것을 발견한 것이라 말하고 있다.

Ormuralide와 같이 salinosporamide A는 세포가 더 이상 필요로 하지 않은 단백질을 파괴하는 세포내 효소복합체인 프로테오솜(proteosome)을 저해한다. 프로테오솜 없이 단백질들이 만들어질 수 있을지 모르지만 이는 세포의 장치들을 방해한다. 성장이 빠른 암세포들은 특히 프로테오솜을 상당히 많이 이용하기 때문에, 이의 작용을 방해하는 것은 약의 전략 중의 하나이다.

새로운 해양 미생물들에 대한 또다른 보고가 나타나기 시작하고 있다. 한 연구팀은 파푸아 뉴기니아의 바다와 솔로몬 해에서 천연물들을 생산하는 새로운 해양 박테리아를 발견하였다. 미국의 해양 생명공학 및 생물의약품 센터 연구팀이 *Salinospora*의 16S rRNA 유전자의 서열을 밝힌데에 힘입어, 이 연구팀도 새로 발견한 미생물이 독특함을 보여줄 수 있었다. 이 연구팀은 이 미생물에 대한 연구를 저널에 투고 준비를 하고 있으며 아직 이름을 명명하지는 않았다.

또 다른 연구팀도 깊은 바다속 해면에 존재하는 생물들을 탐색하여 약 16,000 박테리아 시료들을 채집하여 약물 발견 프로그램에 사용하고 있다. 최근에 National Science Foundation에서 연구비를 받아 박테리아를 분류하고 있고 새로운 속이 발견되길 기대하고 있다.

해양 생명공학 및 생물의약품 센터 연구팀도 역시 제약산업이 이러한 최근의 연구들에 관심을 갖길 바라고 있으며, 이미 La Jolla, California에 있는 Nereus Pharmaceuticals 회사에 이 센터의 연구팀장이 과학 고문으로 있다. 이 회사는 *Salinospora*의 발견 및 물질에 대한 특허를 갖고 있다.

해양 박테리아는 배양하기가 힘들기 때문에 약 10%미만이 연구된 것으로 생각되고 있으며, 또한 접근하기가 쉽지 않은 광대한 지역의 해양 환경이 아직도 남아있다. 여전히 해양 미생물 학자들은 미래에 더 많은 흥미로운 결과를 얻을 수 있을 것으로 전망하고 있다.

미생물 학자들이 해양 환경에서 박테리아와 균류의 다양성에 집중하기 시작할 때 모든 새로운 종류의 미생물들 및 흥미로운 물질들을 찾을 수 있을 것이다.

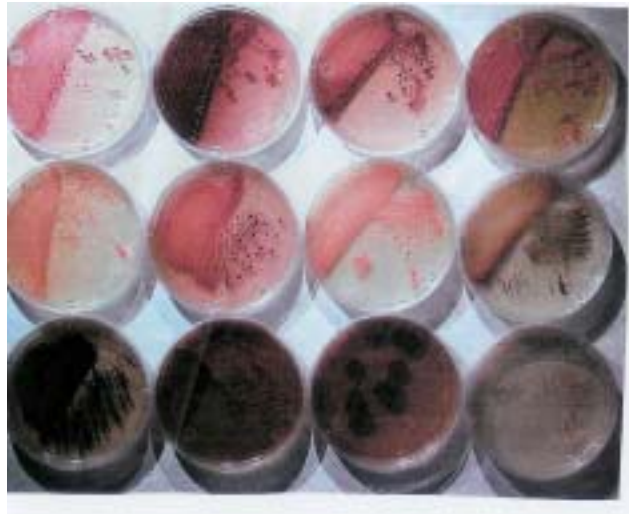


그림 1 해양 미생물인 *Salinospora*

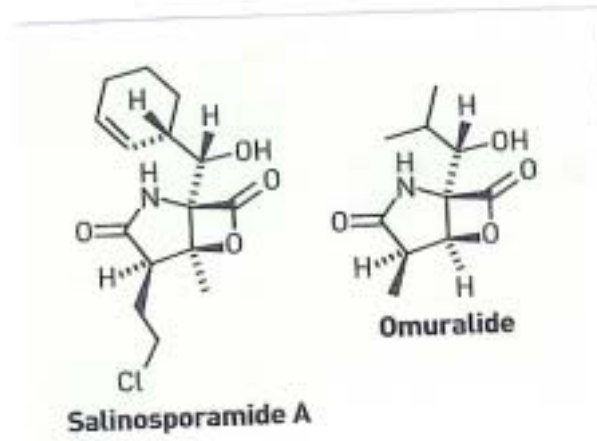


그림 2 Salinosporamide A와 Omuralide