



2019. 11. 26.(화)

문의: 담당자 연락처(02-880-8827, 010-3101-4243)
연구책임자 석영재 교수(02-880-4414) / 교신저자
연구진 허 규 연구원(02-880-8827) / 제1저자

병원균의 생물막 제어를 통한 새로운 치료법 기대

- 비브리오 콜레라균의 당 의존적 생물막 형성 조절원리 규명 -

- 고위험 병원균인 비브리오 콜레라균의 생물막 형성 조절원리가 분자생물학적으로 규명되었다. 석영재 교수(서울대학교) 연구팀은 이원재 교수(서울대학교), 김병기 교수(서울대학교) 연구팀과 함께 비브리오 콜레라균의 감염 상황에서 생물막 형성, 운동성, 독성 등 다양한 병원성 요인을 조절하는 이차 신호물질 c-di-GMP의 양이 당(Sugar)에 의해 직접적으로 조절되는 원리를 보고했다.
- 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*)균은 구토 및 설사물과 같은 물 설사를 동반하는 콜레라의 원인균으로, 올해에도 예멘, 카메룬 등 전 세계적으로 수백 명의 사망자를 낸 고위험 병원균이다. 콜레라의 치료는 국제보건기구(WHO)의 지침에 따라 다량의 포도당과 전해질이 포함되어 있는 경구용 치료제(Oral rehydration Salts; ORS)를 이용하여 탈수 증상을 완화시키고 항생제를 처방한다.
- 본 연구에서는 콜레라 치료제에 다량 포함되어 있는 포도당이 존재할 시, 비브리오 콜레라균의 생물막 형성이 증가하는 기작을 분자생물학적으로 밝혀내었다.

- 연구결과에 따르면, 포도당이 풍부한 상황에서 포도당 수송 인산전달계의 EIIA^{Glc} 단백질이 이차신호물질 c-di-GMP의 분해효소 PdeS의 활성을 억제하여, 세포내 c-di-GMP의 양 및 생물막 형성이 증가시킨다.
- 대표 숙주인 초파리(*Drosophila melanogaster*) 감염모델에서 숙주의 식이 종류 및 영양 상태를 비브리오 콜레라균이 인지하여, 생물막 형성 및 감염 정도를 조절한다.

□ 석영재 교수는 “이 연구는 병원균의 감염상황에서 병원성 조절 신호물질 c-di-GMP의 양이 숙주의 식이 및 영양상태에 의해 직접적으로 조절되는 기작을 최초로 밝힌 것”이라며 “이를 바탕으로 항생제를 사용하지 않고 병원균 치료의 치명적 방해요소인 생물막 형성을 제어하는 새로운 방법을 개발할 수 있을 것, 그리고 현재 사용하는 콜레라 경구용 치료제의 새로운 기준을 제시할 것으로 기대한다” 라고 연구의 의의를 설명했다.

□ 이 연구성과는 한국연구재단의 지원으로 수행되었으며, 세계적인 학술지인 Nature communications (IF 11.878)에 2019년 11월 25일(월)자로 게재됨.

- [붙임] 1. 연구결과 2. 용어설명 3. 그림설명
4. 연구진 이력사항

연구결과

Sugar-mediated regulation of a c-di-GMP phosphodiesterase in *Vibrio cholerae*

Kyoo Heo, Young-Ha Park, Kyung-Ah Lee, Joonwon Kim, Hyeong-In Ham,
Byung-Gee Kim, Won-Jae Lee, Yeong-Jae Seok

(Nature communications, *in press*)

비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*)균 등의 병원균을 포함한 대부분의 미생물은 숙주 및 자연환경을 오가는 다양한 생활환경을 가진다. 이에 미생물은 효율적인 증식을 위하여, 환경적 변화를 효과적으로 인지하고 이에 적응하기 위한 정교한 신호 전달기작을 보유하고 있다. 미생물이 인지하는 대표적인 환경 신호로는 당(Sugar)이 있으며, 당은 환경마다 존재하는 양, 비율, 조성 등이 매우 다양하여 특정 환경을 인지하는데 매우 효율적인 신호임.

생물막(biofilm)은 미생물이 고체 표면에서 다양한 세포외 중합체와 섞인 막의 형태로 성장하는 군집체로, 이는 다양한 외부 스트레스로부터 미생물을 보호하는 역할을 한다. 특히 병원균의 생물막은 감염에 의한 질병 치료에 큰 방해물로 작용하기에, 생물막의 형성 과정 및 조절 기작에 대한 연구가 필수적이다. 대표적인 생물막 조절인자로는 이차 신호물질인 c-di-GMP 신호전달체계가 있으며, 생물막 형성 뿐 아니라, 운동성, 독성 및 생활사 주기등을 조절하여 미생물 분야에서 지대한 관심 및 집중적 연구가 이루어지고 있다.

이번 연구에서, 비브리오 콜레라균에서 당 수송 및 당 신호 전달 체계 역할을 하는 당 수송 인산전달계(PTS; Phosphoenolpyruvate (PEP):carbohydrate phosphotransferase system)가 c-di-GMP 신호전달 체계

와의 상호작용을 통하여 외부 당을 인지하고 생물막 형성을 조절한다는 사실을 밝혀내었다. 특히, 대사 측면에서 매우 효율적이며 인체를 포함한 많은 숙주에 존재하는 포도당이 존재할 시 탈인산화된 인산전달계의 구성 단백질이, 생물막 형성의 핵심 조절 신호물질인 c-di-GMP를 분해하는 효소의 기능을 억제함으로써, 생물막 형성을 촉진시키는 것을 확인하였다.

이러한 당에 따른 생물막 형성 조절 기작은 단순히 자연 환경 뿐 아니라 실제 숙주 감염 상황에서도 작용한다는 사실을 밝혔다. 대표적 감염 모델인 초파리(*Drosophila melanogaster*) 감염 모델을 통해 숙주의 식이 및 영양 상태를 비브리오 콜레라균이 인식하고, 생물막 형성을 조절함으로써, 좀 더 숙주 감염을 이어갈지, 생물막 형성을 줄이고 외부로 빠져나가 다른 숙주 및 환경으로 이동을 할지 결정하는 병원성 조절의 핵심 기작임을 확인하였다.

용 어 설 명

1. 생물막 (biofilm)

- 미생물이 스스로 만들어서 분비한 세포외 중합체(단백질, 탄수화물, DNA 조각 등으로 구성)와 복합적으로 얽혀 만들어내는 막 구조체로, 숙주의 면역반응, 항생제, 삼투압 등 외부 환경 스트레스로부터 강한 저항성을 보이는 게 특징임. 미생물은 영양이 풍족한 상태에서는 생물막을 형성하여 특정 장소에 오래 머물고, 영양 부족상태에서는 분해하여 다른 곳으로 이동하는 등 유동적 생활사를 가지고 있음. 대표적인 예로는 치석을 들 수 있음.

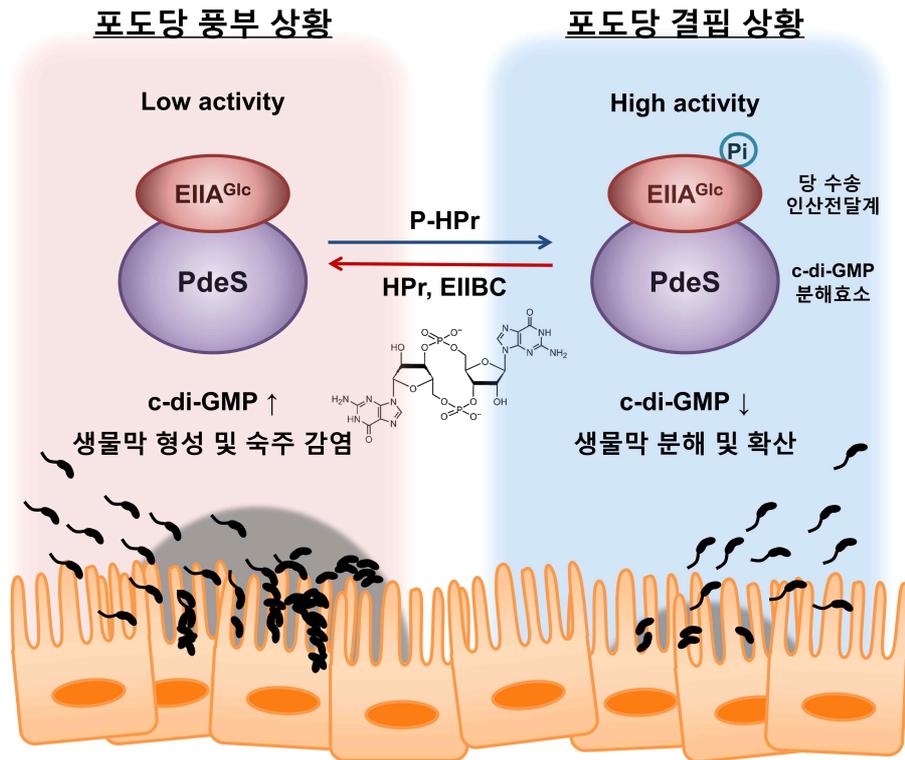
2. c-di-GMP 신호전달 체계

- c-di-GMP는 뉴클레오티드인 GMP 두 분자가 고리모양을 형성하며 연결된 뉴클레오티드 이중체(di-nucleotide)로, 미생물에서 특정 단백질, RNA와 결합하여 생물막 형성, 운동성, 독성, 생활사 주기 등을 조절하는 이차 신호물질로 작용함. 최근 미생물의 병원성 및 생리에의 중요성이 확인됨에 따라 이와 관련한 많은 연구가 이루어지고 있음.

3. 당 수송 인산전달계 (Phosphoenolpyruvate (PEP): carbohydrate phosphotransferase system; PTS)

- 당 수송 인산전달계는 여러 단백질로 구성되어 있는 미생물 특이적 당 수송 체계로 PEP에서 유래한 인산기를 구성 단백질들의 순차적 인산화를 통해 최종적으로 외부 당을 수송과 동시에 인산화시키는 특징이 있음. 이때, 당의 종류에 따라 각 구성단백질은 다른 수준의 인산화 정도를 갖게 되는데, 이 인산화 정도에 따라 각 구성단백질은 다양한 결합 단백질들의 기능 및 활성을 조절, 최종적으로 미생물 전반적인 당 신호 전달 체계를 구축함.

그림 설명



<새로운 당 신호 의존적 생물막 형성 조절 모델>

미생물의 생물막 형성 이차 신호 전달자인 c-di-GMP에 의해 조절된다. 본 연구에서는 비브리오 콜레라균은 환경에 존재하는 당의 종류를 당 의존적 인산전달계(PTS)를 통하여 인식, 구성 단백질들의 인산화 정도를 조절하고, 이 인산화 상태의 의존적으로 c-di-GMP 분해 효소의 기능을 제어하여 최종적으로 수서 환경 및 숙주에서의 병원성 및 생물막 형성 정도를 상황에 맞게 변화시킨다는 점을 밝혀내었다.

연구자 이력사항

〈석영재 교수, 교신저자〉

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 생명과학부 교수
- 전 화 : 02-880-4414
- E-mail : yjseok@snu.ac.kr

2. 학력

- 1981 - 1985 서울대학교 미생물학과 이학사
- 1985 - 1987 서울대학교 미생물학과 이학석사
- 1987 - 1993 서울대학교 미생물학과 이학박사

3. 경력사항

- 1994 - 1997 미국 NIH 박사후 연구원
- 1997 - 현재 서울대학교 생명과학부 교수
- 2005 - 2009 서울대학교 미생물연구소 소장
- 2018 - 현재 한국미생물학회 이사

4. 기타 정보

- 한국미생물학회 학술대상 수상(2017년)
- 서울대학교 교육상 수상(2017년)

<허규, 제 1저자>

1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 생명과학부
- 전 화 : 02-880-8827
- E-mail : hhgg123@nate.com



2. 학력

- 2010 - 2014 서울대학교 생명과학부 학사
- 2014 - 현재 서울대학교 생명과학부 석박통합과정