

(리) (포) (트)
생물제초제시대개막

微生物 대사산물을 이용한
생물제초제 개발현황과 전망



日本에서는 製品 실용화 성공
科技院, 전국서 군주수집연구

藥害 적고 쉽게 分解돼 無公害농약으로 각광

한국과학기술원 유전공학센터
미생물연구실

농학박사 유 익 동
농학박사 김 신 덕
농학박사 김 창 진

급격한 도시화로 초래된 농촌인구의 감소는 성력적이고
집약적인 영농방법의 채택을 불가피하게 했고 특히 제초제
의 보급은 농촌일손절약에 크게 이바지했다. 그러나 유기
합성제초제는 그 뛰어난 효과와 함께 약해유발등의 부작용
(副作用)시비를 외면할 수 없었다. 인축에 안전하고 환경
에 영향이 없는 미생물제초제의 개발이 절실히 요구되는
시점에서 전문가의 견해를 알아본다. <편집자註>

제초제 필요성은 더욱 늘어나

급진적인 인구증가에 따라 세

제연구는 현재 45억을 넘어서고
있고, 서기 2000년경에는 약 63
억이 될 것으로 예상되어 식량

증산을 위한 새로운 기술의 연구개발이 시급한 실정이다. 따라서 각국에서는 식량의 안전다수확 재배기술의 확립에 총력을 기울이고 있다.

한편 농업생산성을 좌우하는 요인으로는 농업기반설비, 다수확 작물의 육종·개량, 재배기술의 확립 및 비료·농약의 개발, 응용등 많은 요인들을 열거할 수 있겠다. 그중에서도 작물보호의 측면에서 이용되는 농약류, 특히 제초제의 개발 및 이용은 농업의 현대화와 대규모 영농 및 에너지절약형 재배방식등이 도입됨에 따라 그 중요도가 높아지고 있다.

실제로 잡초에 의한 각 작물의 평균수확량의 손실율을 보면, 보통 20~30% 정도의 수량손실이 예측된다. 여기에 병충해의 손실까지를 포함한다면 30~45%의 수량감소 까지도 예상되고 있는 실정이다.

전세계적으로 농약사용에 투입되는 금액을 보면, 1972년에는 총 82.5억불(\$)이었으나 1982년에는 133억불로 급격한 증가현상을 보이고 있고 1990년경에는 약 196억불이 투입될 것으로 추정된다. 그중에서도 1982년에 사용된 금액을 종류별로 보면 제

초제가 39.2%(52.5억불), 살충제 32.7%, 살균제 22.0%, 생장조정제 6.1%로 제초제가 차지하는 비율이 총 농약사용량의 40%를 차지하고 있고 증가비율도 제일 높은 추세에 있다.

1986년의 우리나라 농약의 출하현황을 보면 약 2,422억원 정도이며 그중 제초제가 차지하는 비율은 약 20.3%에 해당하는 491억원으로 살충제, 살균제와 함께 농업적 측면에서 필수적인 영농자재라 할 수 있다. 그러나 이 양은 전세계적으로 사용되고 있는 농약중 제초제가 차지하는 비율인 39.6%에 비하면 아직도 개발 및 이용의 여지가 제일 많은 분야로 금후의 제초제 개발 및 응용에 많은 노력이 집중될 것으로 예측된다. 또한 현재에도 심각하게 나타나고 있는 농촌노동력 부족의 대책으로 노동절약형 농업 경영방식의 도입확대와, 점점 강도를 더해가는 선진 각국으로부터의 물질특허 개방압력등에 대비하기 위해서도 신규제초제의 개발연구는 더욱 활발히 추진될 것으로 예상된다.

이와같은 견지에서, 본란에서는 세계 각국에서 진행되고 있는 제초제 개발의 최근 연구동향을, 「미생물 대사산물에 의한

신규제초제의 개발동향」에 초점을 맞추어 중점적으로 소개하고자 한다.

제초제의 개발현황

현재 제초활성물질로 밝혀져 보고된 화합물수는 1941년 R. Porkoney에 의해서 합성되어 제초제의 선구적 역할을 담당한 2,4-D를 비롯하여 총 571종의 제초제가 개발, 이용되고 있다. 이들 제초제의 화학구조별 대표화합물명 및 화합물수를 <표 1>에 나타냈다. 즉, 1986년 Hodogaya Chemical Co.에서 정리한 이들 화학구조별 제초제의 계통별 추이를 보면 Urea계 화합물이 72종으로 가장 많고 그 다음이 Triazine계로 54종, Amide계 50종, Carbamate계 49종, Phenoxy 계가 45종으로 전체의 과반수를 차지하고 있다. 그러나 이상의 5가지 대표적인 화합물 이외에도 Diphenylether계, Diazine계, Phosphorous계등 총 30여 종의 화학구조를 가진 제초활성물질이 밝혀져 있는데 이와같은 많은 물질들 중 유기인계의 Bialaphos를 제외한 전화합물이 유기화학 합성에 의해 제조된 합성화합물이란 것이 특징이다.

유기화합물, 값싸나 副作用우려

이들 기존의 유기화합물들은 약효가 빠르고 강력하며 값싸게 생산할 수 있는 장점을 지니고 있는 반면 토양중에서 잘 분해되지 않는 물질로 잔류되어 토양오염원이 되는등 부작용의 문제점을 안고 있다. 예를들면 Phenoxy계 제초제중 2,4,5-T 등은 대사분해를 받기도 어렵고 제조과정중 분자내 축합에 의해 dibenzodioxin이 생성되어 사용규제의 대상이 되고 있는 것이다. 또 개발·실용화되고 있는 화합물들은 몇개의 모핵(母核)을 기본으로하는 동일 lead compound로부터 시작되는 화합물이 많고 이 lead compound를 모체로한 신규합성물질의 탐색은 이미 많은 연구자들에 의해 시도되었기 때문에 신규 제초활성물질의 탐색 및 개발은 점점 어려움을 더해가고 있다고 할 수 있다.

제초제의 개발전망

對作物 안전·선택성에 역점

전술한 바와같이 현재 개발·이용되고 있는 유기합성 제초제들은 제초활성이 높지만 안전성 및 잔류독성이 문제점으로 제기되고 있다. 따라서 최근의 제초제

〈표 1〉 화학구조별 제초제의 개발현황

화 단	화 학 구 조 별	대 표 화 합 물	화 합 물 수
1	페녹시계 (Phenoxy)	2, 4-D, MCP	45
2	벤조산계 (Benzoic acid)	Amiben, Dicamba	11
3	아미드계 (Amide)	Butachlor, Propanil	50
4	디니트로 아닐린계 (Dinitro aniline)	Trifluralin, Benefin	23
5	요소계 (Urea)	Diuron, Linuron	12
6	카바메이트계 (Carbamate)	Chlorpropham, Benthiocarb	49
7	치오카르보닐계 (Thiocarbonil)	Dimexan, EXD	4
8	설페이트계 (Sulphate)	Sesone, MCPES	5
9	페놀계 (Phenol)	PCP, DNOC	18
10	퀴논계 (Quinone)	Chloranil, ACN	5
11	디페닐에테르계 (Diphenylether)	Nitrofen, Chlornitrofen	26
12	니트릴계 (Nitrile)	Dichlobenil, Ioxynil	11
13	피리딘계 (Pyridine)	Picloram, Fluridone	9
14	4급암모늄계 (Quartary ammonium)	Diquat, Paraquat	7
15	다이아진계 (Diazine)	MH, Methazole	26
16	피리다진계 (Pyridazin)	Pyrazone, Brompyrazon	11
17	우라실계 (Uracil)	Bromacil, Isocil	8
18	트리아진계 (Triazine)	Atrazine, Simazine	54
19	피리미딘계 (Pyrimidine)	Bromacil, Bentazon	6
20	지방족계 (Aliphatic)	Dalapon, MCA	15
21	아연, 비소, 수은계 (Tin, arsenic, mercury)	MAA, MSMA	21
22	유기인계 (Phosphorous)	Glyphosate, Bialaphos	23
23	무기화합물계 (Inorganic)	Sodiumchlorate, Cyanamid	19
24	기 타 (Other)	Amitrol, Bromophenone	53
계			571

* 자료 : Short Review of Herbicides (Hodogaya Co., 1986)

개발방향을 보면 작물에 대한 안전성 및 선택성에 역점을 두고

있다. 즉 식물체가 가지고 있는 식물의 생리, 생태적특성을 이

용한 엽록소형성과 광합성 저해 혹은 낙엽·노화촉진, 휴면유기 등 식물고유의 생명현상에 관련된 분야를 선택적으로 제어하는 제초제의 개발 쪽으로 연구가 진행되고 있다. 이는 사람이나 가축에게는 해를 끼치지 않거나 아주 독성이 약한 제초제의 개발로 안전성에 최대의 역점을 두기 때문이다.

방선균 대사산물 크게 주목받아

또 세계적으로 물질특허도입 및 보호의 측면이 강조되면서 새로운 제초제의 창출이 국가적인 경쟁목표로 되어있는 가운데 아직껏 알려지지 않은 제초활성을 갖는 모핵의 탐색이 활발히 전개되고 있다. 그러나 유기합성에 의한 새로운 화합물의 창출이란 현단계에서는 많은 시간과 자본을 투입하지 않으면 효율적으로 신규물질의 얻기가 어려운 실정이다. 현재로서는 이미 개발된 기존의 제초활성물질을 두가지 이상 혼합사용하는 혼합제의 개발에만 주력한다고 할 수 있다.

한편 유기합성으로는 얻기 어려운 신규 제초활성물질의 탐색을 위해서 미생물, 특히 방선균류(*Streptomyces* sp.)가 생산하는 미생물 대사산물을 이용하

려는 연구가 최근 활발히 진행되고 있어 크게 주목받고 있다.

미생물에서 유래한 제초제의 개발동향

미생물의 대사산물을 농약으로 이용하려는 연구는 Kasuga-mycin, Polyoxine, Validamycin 등 주로 식물병원균의 방제적 측면에서 이용·발전되어 왔으며, 제초제로서의 이용가능성에 대하여는 비교적 최근부터 연구에 주력하게 되었다. 그에따라 각국에서는 미생물, 특히 방선균(*Streptomyces*)의 발효산물에서 제초활성물질을 추출·정제하게 되었고 그 결과 최근에는 Bialaphos 라는 최초의 미생물 대사산물을 이용한 생물제초제가 일본의 명치제과(주)에 의해서 개발되어 실용화 되었다.

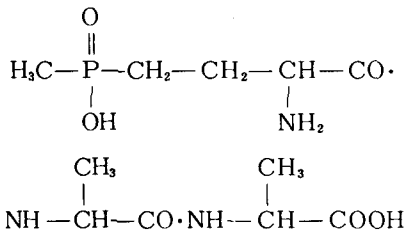
지금까지 알려진, 제초활성을 가진 방선균에 의한 대표적인 발효산물로는 Bialaphos, Phosal-acine, Herbicidin, Herbimycin 및 Cycloheximide등을 들 수 있다. 이와같이 방선균에서 유래한 주요 제초활성물질들의 발견경위 및 작용특성은 다음과 같다.

가. Bialaphos

쌍자엽 잡초에 보다 강한 효과

Bialaphos는 1973년 *Streptomyces hygroscopicus* 배양액을 이용하여 문고병농약을 스크리닝(screening)하던 중 강력한 살초활성이 발견되어 제초제로 개발, 1987년에 실용화된 미생물 제초제 제1호이다. L-2-amino-4-[(Hydroxy)(methyl)phosphinoyl]butyryl-L-alanyl-L-alanine의 화학 구조를 가진 특이한 tripeptide계통의 물질이다.

(화학구조)



Bialaphos의 살초범위(spectrum)는 단자엽잡초 및 쌍자엽잡초 모두에 강한 살초활성을 나타내나 쌍자엽잡초에 보다 강하게 작용하는 경향이 있다. 또 1년생 뿐만아니라 향부자(*Cyperus rotundus*)같은 다년생잡초에도 유효하다. 1년생 잡초에 대

한 표준시용량은 9~16g/a(32%액제)이다.

경엽처리로 지하부까지 이동

Bialaphos는 경엽처리용 비선택성 제초제로서 약효의 발현 및 지속성은 일반적으로 사용 2~3일후에 발현되기 시작하여 약한달정도까지는 90%이상의 제초효과가 있다고 알려져 있다. 또 경엽부에 처리함으로써 지하부까지 이동하여 완전고사시킨 후 토양으로 배출되면 토양미생물에 의해 곧분해되는 특징이 있다.

암모니아가스 축적으로 살초

Bialaphos의 살초활성발현의 중요기작은 GS(글루타민합성)활성의 저해에 의해 식물체내에 암모니아가 축적되므로써 그 독성에 의해 나타나는 현상으로 밝혀졌다. GS는 식물뿐만 아니라 동물에서도 널리 존재하나 GS저해가 식물에게만 강하게 작용하는 이유로는, 식물은 동물과 같은 배설기구가 없어서 암모니아가 쉽게 축적되기 때문이라고 생각된다.

한편 Bialaphos의 생합성경로(그림1)도 완전히 밝혀졌다. phosphoenol pyruvic acid로부터 Bialaphos까지 13단계의 각 생합성변이주(生合成變異株)가 선발되

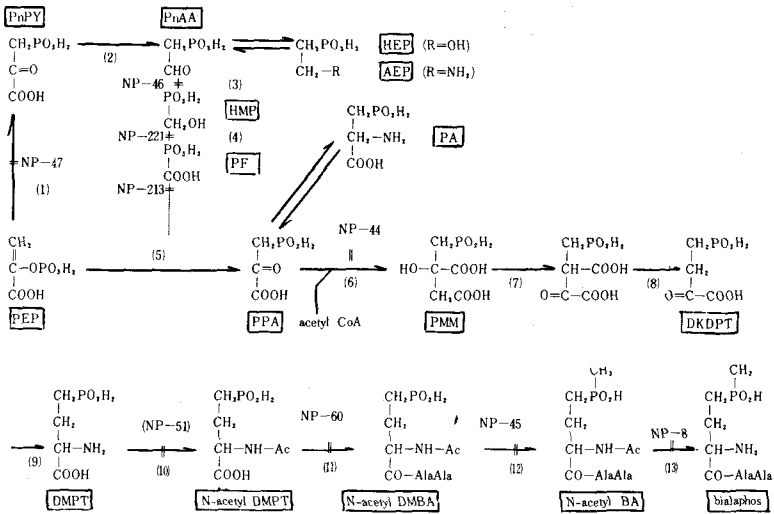


그림 1. Bialaphos의 생합성 경로

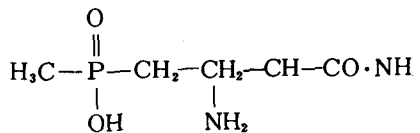
고 이들 생합성 변이주들의 유전자 마크(marker)가 밝혀져 이를 근거로 세포융합을 실시, 고생산성 변이주까지 선발되어 실용화되었다.

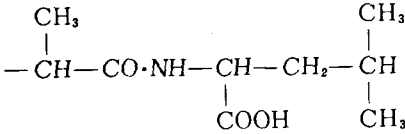
나. Phosalacine

Phosalacine은 1984년 Kitasato 미생물연구소의 O. Omura 등에 의해서 발견된 물질로 알팔파 (*Medicago sativa* L.)에 강한 살초작용이 있는 것으로 밝혀졌다. 이 물질도 tripeptide계통으로 Bialaphos와 거의 비슷한 성질을

나타내지만, 화학구조상 Bialaphos가 갖는 2개의 alanine중 1개가 leucine으로 치환되어 있는 점이 Bialaphos와 다르다. phosalacine의 생산균주는 *Kitasato spora phosalacinea* KA-338이다. 작용특성은 Bialaphos와 같은 GS활성저해로 밝혀졌다.

(화학구조)



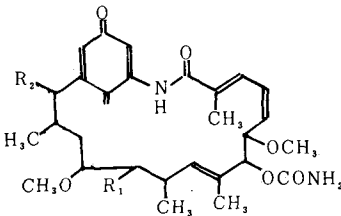


다. Herbimycin

특히 수도에 약해 거의 없어

Herbimycin은 1976년 S. Omura등에 의해 *Streptomyces hygrosopicus*의 발효산물중에서 추출, 정제한 제초활성물질이다. 이 물질은 잡초의 발아전 처리 및 발아후의 경엽처리에 의해 유효하게 나타나며 수도에는 약해가 잘 안 나타나는 특징이 있다. 현재 Herbimycin A 및 B의 유사구조를 가진 물질이 있는 것으로 밝혀졌다.

(화학구조)



	R ₁	R ₂
Herbimycin A	OCH ₃	OCH ₃
B	OH	H

라. Herbicidin

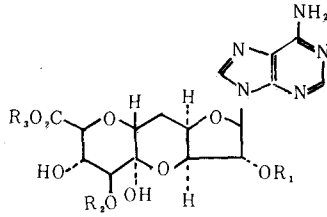
수도에 무해, 광엽잡초에 효과

Herbicidin은 1976년 M. Arai등에 의해 발견된 물질로 종자 발아를 저해하거나 쇠비름 (*Portulaca oleracea* L.), 흰명아주 (*Chenopodium album* L.), 개비름 (*Amaranthus lividus* L.) 등에 살초효과가 있는 것으로 밝혀졌다. Herbicidin은 nucleoside계 물질로 그 작용기작은 경엽처리에 의해 수도에는 무해하나 광엽잡초에 제초활성을 나타내는 특징이 있다. 생산균주는 *Streptomyces saganonensis* 4075 이며 현재 Herbicidin A, B, C, E, G, F 등의 유사물질이 발견되었다.

마. Anisomycin

고등식물의 초기생육을 억제

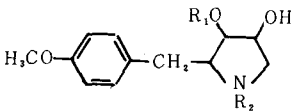
Anisomycin은 1954년 B.A. So-bin에 의해서 트라이코모나스병에 유효한 물질로 발견되었으나 그 후 1972년 O. Yamada에 의해서 고등식물의 초기생육을 억제하는 작용이 있음이 밝혀지면서 제초활성물질로 알려지게 되었다. 작용기작은 chlorophyll을 광산화로부터 보호하고 있는 carotenoid의 생합성을 저해하는 물



	R ₁	R ₂	R ₃
herbicidin A	CH ₃	CO(CH ₂ OH)C ^E =CHCH ₃	CH ₃
herbicidin B	CH ₃	H	CH ₃
herbicidin E	CH ₃	COCH(CH ₃) ₂	CH ₃
herbicidin F	CH ₃	CO(CH ₃)C ^E =CHCH ₃	CH ₃
herbicidin G	H	CO(CH ₃)C ^E =CHCH ₃	H

질로 알려져 있다. Anisomycin 생산균주는 *Streptomyces griseolus*, *Streptomyces roseochromogens*로 알려져 있으며 일부 유도체도 합성되었다.

〈화학구조〉



	R ₁	R ₂
anisomycin	CH ₃ CO	H
	H	H
	CH ₃ CO	CH ₃ CO

바. Cycloheximide

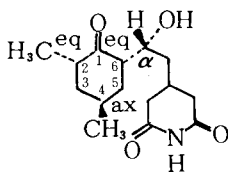
단백질 합성·에너지대사 저해

Cycloheximide는 1946년 *Streptomyces griseus* 균주가 streptomycin 외에 항효모 항생물질을 생산하며 그 물질은 actidione 이라고 명명되면서 부터 알려지기 시작했다. Actidione 물질은 나중에 cycloheximide로 불리우게 되었고 glutarimide 계통의 최초의 항생물질로 밝혀지게 되었는데 그 후 강력한 제초활성이 있음이 밝혀진 물질이다. Cycloheximide가 제초활성이 있음은 1954년 J. T. O. Kirk에 의해 보

리나 알파파등의 생육에 저해가 있음이 최초로 보고되었고 그후 1970년 K. Tamura 및 T. Takemastu등에 의해서 수도작 선택성 제초제로 개발되었다. 담수조건에서의 사용량은 5~20g/a로 광엽잡초들은 방제되며 수도에는 무해한 특성이 있다. 이 cycloheximide는 진핵세포의 단백질합성을 저해하거나 에너지대사에 영향을 주는 것으로 알려졌다.

한편 cycloheximide(s)는 입체 이성체로서 cycloheximide (= ac-tidione, Naramycin A), Naramycin B, isocycloheximide등이 분리 확인되었다.

<화학구조>



cycloheximide

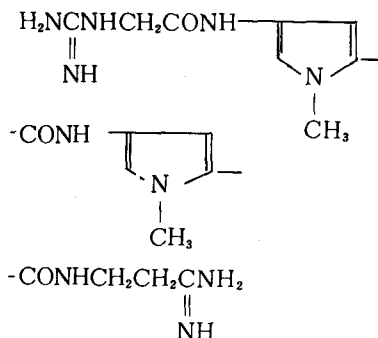
사. 기타 미생물대사산물

그외에도 방선균 발효산물에 의한 살초작용 및 식물생육저해 작용을 나타내는 물질들은 많이 알려져 있다. 수용성 염기성이며 aminoglycoside계통의 항생물질인 streptomycin, Neomycin등은 *Streptomyces griseus*, *S. bikiniensis*, *S. frediae*, *S. alboriseolus*등에 의해서 생산되는 제초활성물질로 mRNA 기능장애를 일으켜 단백질합성을 저해하는 물질로 알려져 있다. 또 그외에도 단백질합성의 저해작용을 나타내는 물질로는 Toyokamycin, Chlorotetracycline, Chloramphenicol, Bleomycin, Blastidicin S, Netropsin 등이 보고되었다.

cycloheximide (s)	configuration	conformation
cycloheximide	2S : 4S : 6S : αR	2-eq : 4-ax : 6-eq
naramycin B	2S : 4S : 6R : αR	2-ax : 4-eq : 6-eq
isocycloheximide	2R : 4S : 6R : αR	2-eq : 4-eq : 6-eq
α-epiisocycloheximide	2R : 4S : 6R : αS	2-eq : 4-eq : 6-eq

Netropsin은 *S. netropsis*가 생산하는 항균, 항바이러스 항생물질로 특히 DNA polymerase반응을 저해함으로써 살초작용을 나타낸다.

(화학구조)



(netropsin)

한편 Chlorophyll합성을 저해함으로써 제초활성을 나타내는 물질로는 peptide계통의 Etamycin, nucleotide계통의 Actinomycin등이 알려져 있고, 전분합성 저해작용을 갖는 Laidlomycin, peptidyl transferase반응을 저해하는 Gougerotin등이 방선균 대사산물에서 유래한 제초활성물질로 보고되었다.

신규제초활성물질 탐색 활발

이상으로 미생물대사산물, 특

히 방선균류의 발효산물에 의한 각종 제초활성물질의 개발현황과 전망에 대하여 기술하였다.

제초제가 개발되어 본격적으로 사용되기 시작한 1950년대 중반부터 지금까지 30여년 동안은 주로 유기합성에 의한 「유기합성 제초제 시대」라 할 수 있었다. 그러나 유기합성 제초제의 개발, 이용에 따른 부작용문제가 대두되면서, 이제는 강한 제초활성을 나타내며 쉽게 분해되고 안전한 「생물제초제 시대」로서 서서히 방향전환을 해가고 있는 시점이라 하겠다. 토양미생물은 각 나라의 토양조건, 기후조건 및 환경조건이 다름에 따라 그 특성이 다르고 그가 생산하는 대사산물의 화학구조, 작용특성등이 매우 다르다. 따라서 미생물을 이용한 제초제의 개발연구는 새롭고도 독특한 생물제초제의 탄생을 가능케할 것이라 판단된다.

현재 한국과학기술원 유전공학센터 필자의 연구팀에서는 우리나라 전국토양으로부터 방선균을 수집, 분리하고 신규 제초활성물질의 탐색연구가 활발히 진행되고 있고, 그 중 몇가지 주목할만한 연구결과가 연어져 그 결과가 기대되고 있다.