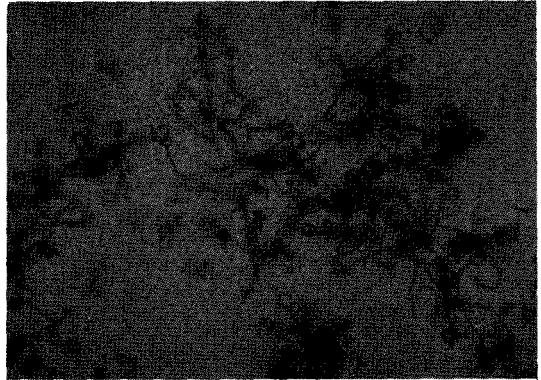




무한한 능력지닌 미생물

# 토양방선균과 농업용 항생물질



박 재 읍  
농약연구소 농약생물과

▲전형적인 *Streptomyces* 속의 기균사 모습(×600)

## 1. 방선균이란 무엇인가?

방선균은 1875년 F. Cohn이 분리한 균주가 형태상 진균류와 유사하여 사상균으로 분류하였으나 그 이후로 원핵세포형의 기본구조인 peptidoglycan을 가지고 있어 세균으로 명확히 분류를 하였다.

일반세균과 비교해 볼때 방선균은 형태적 변화가 심하고, 통상 한천배지상에 영양균사(vegetable mycelium)와 공기중에 기균사(Aerial mycelium)를 형성하며, 선단부에 포자와 포자낭이 착생한다. 또한 포자에는 편모가 있어 운동성이 있음을 나타

내 주고 있다. 방선균속(屬)의 분류는 형태적 특징과 세포벽의 성분, 균체의 지질 및 지방산 등의 세포성분 특징으로 크게 구별하고 있으나 세포벽에 존재하고 있는 DAP(Diaminopimelic acid) 이성체가 큰 지표가 된다.

*Streptomyces* 속의 경우 포자쇄의 형태 및 포자표면의 형상이 주로 이용되고 있다.

방선균은 토양의 냄새가 바로 방선균의 냄새라고 말할 정도로, 통상 토양 1g 속에  $10^4 \sim 10^6$  개 정도로 비교적 높은 밀도의 토양 미생물이 서식하고 있으며 공기, 해수 및 해저

표 1. 방선균 주요속(屬)의 특징

| 속(屬)                       | 형 태                            | DAP 이성체 |
|----------------------------|--------------------------------|---------|
| <i>Streptomyces</i>        | 기균사는 길고, 포자쇄 형성                | LL      |
| <i>Streptoverticillium</i> | 기균사 통근가지형성, 선단에 포자쇄 형성         | LL      |
| <i>Nocardia</i>            | 일반적으로 기균사 직생, 영양균사가 분단         | meso    |
| <i>Micromonospora</i>      | 일반적으로 기균사 직생, 영양균사에 1개의 포자직생   | meso    |
| <i>Actinomadura</i>        | 기균사는 짧고 포자쇄 형성                 | meso    |
| <i>Streptosporangium</i>   | 기균사에 포자낭 형성                    | meso    |
| <i>Microbispora</i>        | 기균사 2개 연결, 포자직생                | meso    |
| <i>Actinoplanes</i>        | 영양균사에 포자낭 형성, 포자에 편모가 있음       | meso    |
| <i>Kitasatoa</i>           | 기균사에 포자 연결, 포자낭 형성, 포자에 편모가 있음 | LL      |
| <i>Kitasatosporia</i>      | 기균사는 길고 포자쇄 형성                 | LL meso |

토양, 퇴비속등 분포범위가 넓은 것으로 알려져 있다.

우리나라 토양속의 방선균 분포정도는 표2에서와 같이 밭토양 및 산림토양에서 많이 분리되었으며 평균 우리나라 밭토양 1g당  $5.6 \times 10^8$  개로 산림부식토양과 비슷한 분포양상을 보였다.

표 2. 우리나라 토양의 지대별 방선균 분리 정도 (농약연 '84)

| 지 대   | 채집토양수 | 분리균주수<br>( $\times 10^8$ colony/g) |
|-------|-------|------------------------------------|
| 논 토 양 | 20    | 2.2                                |
| 밭 토 양 | 147   | 5.6                                |
| 산림토양  | 44    | 5.5                                |

또한, 토양부위별 분포양상은 표3에서와 같이 토양 표면에 많이 분포하고 있어 방선균이 호기성균이라는 것을 잘 보여주고 있다.

1943년 S. A. Waksman 이 *Strept-*

표 3. 토양깊이별 방선균의 분포 정도 (농약연 '84)

| 토양깊이<br>(cm) | 분 리 균 주 수<br>( $\times 10^8$ colony/g) |     |      |
|--------------|--|-----|------|
|              | 논토양                                    | 밭토양 | 산림토양 |
| 0~2          | 1.1                                    | 1.0 | 1.05 |
| 3~5          | 0.8                                    | 1.1 | 0.95 |
| 5~10         | 0.3                                    | 0.4 | 0.37 |
| 10cm이하       | 0.2                                    | 0.2 | 0.2  |

omyces 속에서 Streptomycin 을 발견한 이래 새로운 차원에서 「무한한 능력을 지닌 미생물」로 평가되어 항생물질을 분비하는 방선균이 각광을 받게 되었다.

특히 무진장 분포해 있는 미생물 자원이 유익한 물질을 생산해 인류의 자원고갈에 대처해 줄 것으로 확신한다.

그래서 직접 토양으로 부터 방선균을 분리하여 새로운 항생물질 탐색에 이용하고 있다. 현재 발견된 미생물 유래 항생물질이 약 6,000개 있으나 이중 60% 이상이 방선균에 의해 생산되고 있다. 토양속에는 *Streptomyces* 속이 95%로 제일 많고, 그 다음이 *Nocardia* 속으로 약 2%, *Micromonospora* 속이 1.5% 순으로 분리되는데 새로운 항생물질을 개발하기 위해 분리가 어렵고 분포비율이 적은 소수군 방선균인 *Actinoplanes* 속 및 *Streptosporangium* 속의 선발에 노력을 기울여야 한다.

지금까지 보고된 방선균속의 수는 1957년 "Bergey's manual of determinative Bacteriology" 에 9속이었으나 60속이 보고되어 있다.

## 2. 항생물질이란 무엇인가?

항생물질이란 미생물에 의해 생산된 2차 대사산물이 다른 미생물의

증식을 저해시켜 사멸시키는 작용을 가진 물질로 정의한 것에서 부터, 모든 살아있는 생물의 생육을 저해하는 물질로 확대 해석되었고, 또한 고등 동식물에서 생산된 물질이나 화학적 합성품 또는 유도체 중에서 항생 작용을 가지고 있는 물질도 항생물질로 정의하고 있다.

항생물질의 생산을 위해 흔히 영양이 풍부한 천연배지를 사용한다. 배지에서 배양과정에 생산균이 생장 증식을 하는 영양증식기(trophophase)와 증식이 정지되고 2차 대사산물이 생산되는 특이생 산기(idiophase)로 크게 구별되는데, 영양증식기가 끝나는 점부터 특이생산기에 대부분의 항생물질이 생산된다.

지금까지 개발된 항생물질 생산 미생물을 보면 표 4에서와 같이 50% 이상이 방선균이고 *Bacillus* 속을 포함한 세균에서 10%내외, 불완전균류가 10%, 담자균류 및 자낭균류가

표 4. 항생물질 생산 생물체

| 종 류        | 비 율 |
|------------|-----|
| 방 선 균      | 50% |
| 세 균        | 10% |
| 불 완 전 균 류  | 10% |
| 담자균류, 자낭균류 | 6%  |
| 지 의 류      | 1%  |
| 식 물        | 14% |
| 동 물        | 2%  |

6%, 조직배양을 통한 식물에서 14% 정도 생산되며 앞에서 말한것과 같이 방선균속 중에서도 *Streptomyces* 속이 90% 이상으로 거의 대부분을 차지하고 있다.

방선균은 같은 속(屬), 종(種)이라도 같은 물질을 생산하지 않는 균주특이성을 가진다. 대개 농업에 응용되는 것은 nucleoside 계와 glutarimide 계의 항생물질이 많다. 이러한 물질이 미생물의 세포내에 흡수, 전이되어 수송기구나 대사계의 1차 작용점에 영향을 끼쳐 2차적 변이를 일으킴으로써 마침내 미생물을 사멸

시키게 된다. 이때 1차 작용점은 항생물질의 종류에 따라 다르나 대개 단백질합성, nucleotide 핵산합성, 세포벽합성, 핵분열등 생물의 생명유지에 필수적인 대사계에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

### 3. 농업용 항생물질의 현황

인간의 세균병에 대한 항생물질의 성공적인 사용이 농업용 항생물질 개발을 자극하게 되어 이미 다수가 실용화 되었다.

항생물질의 농업적 이용은 ① 동

표 5. 실용화된 농업용 항생물질(일본)

| 물 질 명           | 미 생 물 원  | 대 상              |
|-----------------|--|------------------|
| 병해방제용           |  |                  |
| Blasticidin S   | <i>S. griseochromogenes</i>                    | 수도 도열병           |
| Kasugamycin *   | <i>S. kasugaensis</i><br><i>S. kasugapinus</i> | 수도 도열병           |
| Polyoxins       | <i>S. cacaoi asoensis</i>                      | 수도문고병, 과수·야채사상균병 |
| Validamycin     | <i>S. hygroscopicus limoneus</i>               | 수도 문고병           |
| Streptomycin    | <i>S. griseus</i>                              | 과수 야채 세균병        |
| Oxytetracycline | <i>S. limosus</i>                              | 과수 야채 세균병        |
| Novobiocin      | <i>S. niveus</i><br><i>S. spheroides</i>       | 토마토 껍양병          |
| Mildiomycin     | <i>Streptovercillim rimofaciens</i>            | 장미 흰가루병          |
| 해충방제용           |  |                  |
| Tetranactin     | <i>S. aureus</i>                               | 과수, 차의 응애        |
| 잡초방제용           |  |                  |
| Bialaphos       | <i>S. hygroscopicus</i> SF-1293                | 비선택성 제초제         |

물약, ② 동물의 특유한 병약제, ③ 동물의 성장촉진제, ④ 농약으로 살균제, 살충제, 제초제, ⑤ 기피제 ⑥ 식품방부제 ⑦ 기타 등으로 크게 나눌수 있다. 여기서는 농약으로의 살균제, 살충제, 제초제 개발을 위한 항생물질의 농업적 이용에 관해서만 서술하고자 한다.

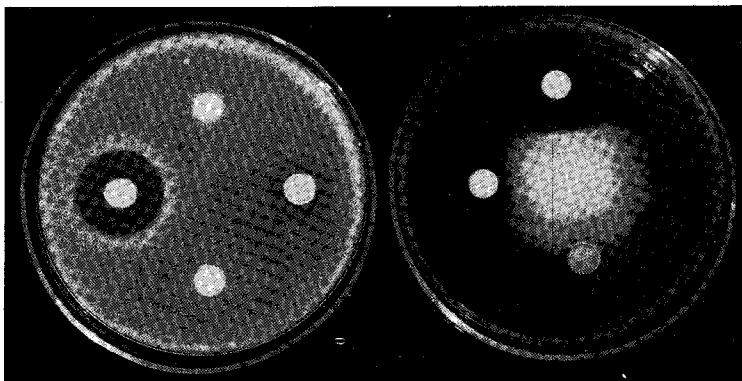
농약용 항생물질이 획기적인 발전을 보게된 것은 전후(戰後) 일본의 식량위기를 타개하기 위한 수단으로 과다하게 사용한 유기수은제의 잔류가 사회문제화 되자 이에 대한 대처방안으로 항생물질을 사용하게된 것이 그 계기가 되었다.

이미 실용화된 항생물질의 종류는 표5에서 보는바와 같다. 살균제로는 도열병에 유효한 blasticidin S (1958, kaken), kasugamycin (1965, HOK-KO), 잎집무늬마름병(문고병)에는

polyoxin (1965, 理研), validamycin (1972, Takeda), 살충제로는 응애에 유효한 Tetranactin (1974, Chugai), 그리고 제초제로 비선택성 광범위 제초제 Bialaphos (1986, Meiji)가 실용화되어 있다.

80년대에 들어 전체 살균제 소비량의 20% 정도를 농업용 항생물질이 차지하고 있었으나 실제 그 이후로 차츰 감소추세에 있으며 유기합성 농약의 환경오염 및 유해성이 대두되면서 다시 관심있는 분야로 부각되어 새로운 물질 창출을 위해 재검토되고 있다.

그러나, 성공적인 항생물질 개발을 위해 타당성있는 분야 선정과 합리적으로 검정할 수 있는 검정법 개발 및 경제성 분석이 사전에 충분히 검토되어야 한다. 또한 단기적 실적에 치우쳐 실패하는 경우가 많으므



▲ 항생물질의 실내검정(가: 세균, 나: 진균류)

로 장기적인 안목에서 꾸준한 투자와 연구분위기 조성이 시급히 요청된다.

최근 급진전되고 있는 유전공학 기술 도입이 생산수율증대 및 신물질창출에 응용되고 있어 항생물질의 농업적 이용은 긍정적인 결과를 가져올 것으로 확신한다.

#### 4. 농약 개발 현황

일본의 경우, 농업용 항생물질중 살균제로 등록, 시판되고 있는 농약은 8종이며, 11종은 실용화 여부를 검토중에 있다.

이와같이 새로운 살균제를 개발하기 위해서는 분리빈도가 낮은 소수군의 방선균 균주확보는 물론이거니와 기존의 검정법을 벗어난 새로운 검정법이 확립되어야 한다. 최근의 효소검정법으로 키친합성 효소저해,

표 6. 실용화 검토단계의 농업용 항생물질(일본)

| 물 질 명               | 미 생 물 원                                | 대 상       |
|---------------------|--|-----------|
| <b>병해방제용</b>        |  |           |
| 6257 물질             | <i>S. kanthochromogenes</i> 6257 MCI   | 수도 도열병    |
| Miharamycin         | <i>S. miharaensis</i>                  | "         |
| Daviramycin         | <i>Micromonospora</i> sp.              | 수도 문고병    |
| Notanesomycin       | <i>S. aminophilus notoesogenes</i>     | "         |
| Neopolyoxin A, B, C | <i>S. cacaoi asoensis</i>              | 흰가루병(화본과) |
| Lipopepzin A        | <i>S. violacechromogenes</i>           | "         |
| Neopepzin           | <i>Streptomyces</i> sp.                | "         |
| Lastomycin          | <i>Micromonospora narachimoensis</i>   | 밀녹병       |
| Neolastomycin       | <i>M. chales</i>                       | "         |
| Propanocin          | <i>M. chalcea</i> 671-AV <sub>2</sub>  | 사과 부러병    |
| Hygrolicin          | <i>S. hygrosopicus</i>                 | "         |
| <b>해충방제용</b>        |  |           |
| Ivermeguzin         | <i>S. averwiltis</i>                   | 응 애       |
| Milbemycin          | <i>S. hygrosopicus aureolacrimosus</i> | " (요)     |
| Loicagucizin        | <i>S. hastedii</i>                     | 거세미나방     |
| <b>잡초방제용</b>        |  |           |
| Phosalacine         | <i>Kitasatosporia phosalaciensis</i>   | 피         |

펩티드굴루켄 합성효소저해작용을 가진 균주선발법이 확립되어 비독성 살균제 개발에 이용되고 있다.

유기합성 살충제의 단점인 환경오염 및 생태계 파괴를 보완해줄 수 있는 농업용 항생물질 살충제는 고도의 선택성을 가지고 있으며 분해력이 빨라 환경오염 문제를 해결해줄 수 있는 잇점을 가지고 있다. 현재 사용되고 있는 항생물질 살충제는 T-etractin 1종 뿐이나 3종이 연구검토 단계에 있다. 항생물질을 이용한 살충제 개발은 저항성 발현 뿐만 아니라 합리적인 검정법이 개발되지 않아 이 분야의 연구가 매우 미진한 상태이다.

현재 알려진 항생물질 유래 제조 활성물질은 10여개되나 Bialaphos만 실용화 되었고 1종류는 실용화 여부가 검토되고 있다. anisomycin 합성 유도체인 3,3'-dimethyl-methoxy-benzophenone 이 개발시판되면서 미생물 대사산물이 새로운 제조 활성물질 개발에 중요한 source로 인정되었으나 개발을 위한 시도는 극히 최근의 일이며 이 분야의 연구 성과가 크게 기대된다. Bialaphos 약제의 작용특성은 glutamate 합성효소 저해작용을 가진 약제로 이러한 기작은 새로운 작용기작으로 알려져있어 앞으로 균주선발을 위해 많이 응용될 것으로 생각된다. 또한 최근에 간편

한 검정법인 광합성저해 제조활성물질 선발법이 소개되었는데, C<sub>1</sub> 및 C<sub>2</sub> 식물조직내의 starch 합성 측정법과 *Scenedesmus obliquus* 세균의 산소 발생 측정법이 여기에 속한다.

미생물에 의해 생산되는 대사산물은 토양미생물에 끼치는 영향은 적으나 이들에 의해 쉽게 분해되는 단점이 있어 경엽처리제로만 개발이 가능하다.

## 5. 문제점

농업용 항생물질의 가장 큰 문제점은 살균제의 경우, 예를들면 내성균주 유발인데, 내성발현의 주된 원인은 약제의 1차 작용점에 있다. 대사계가 1차작용 특이점으로서 polyoxins 은 chitin 합성저해, streptomycin · kasugamycin · blasticidin S 은 단백질 합성 저해제인데 이와같은 특이작용 능력이 불리하게 작용하는 것은 약제의 작용점과 약제의 친화성이 감퇴되어 세포내의 리보조음과 결합해버리거나 작용점에 도달하기 전에 물질분해가 일어나기도 하고 원형질막내에서 물질변화에 기인해 내성이 발현된다는 것이다. 이와같은 내성균 발현을 억제시키기 위해서는 약제를 연용하지 말고 유기농약과 교호로 사용하는 것이 바람직하다.