



[Mini-Review]

세균의 의사 소통(Quorum-Sensing) 기구와 그 잠재적 응용성

윤 성 식

연세대학교 생물자원공학과, 연세대학교 생리활성소재연구소

Quorum-Sensing Mechanisms in Bacterial Communities and Their Potential Applications

Sung-Sik Yoon

Department of Biological Resources and Technology, Yonsei University, IFBB, Yonsei University, 220-710, Korea

Abstract

Although microorganisms are, in fact, the most diverse and abundant type of organism on Earth, the ecological functions of microbial populations remains poorly understood. A variety of bacteria including marine Vibrios encounter numerous ecological challenges, such as UV light, predation, competition, and seasonal variations in seawater including pH, salinity, nutrient levels, temperature and so forth. In order to survive and proliferate under variable conditions, they have to develop elaborate means of communication to meet the challenges to which they are exposed. In bacteria, a range of biological functions have recently been found to be regulated by a population density-dependent cell-cell signaling mechanism known as quorum-sensing (QS). In other words, bacterial cells sense population density by monitoring the presence of self-produced extracellular autoinducers (AI). N-acylhomoserine lactone (AHL)-dependent quorum-sensing was first discovered in two luminescent marine bacteria, *Vibrio fischeri* and *Vibrio harveyi*. The LuxI/R system of *V. fischeri* is the paradigm of Gram-negative quorum-sensing systems. At high population density, the accumulated signal triggers the expression of target genes and thereby initiate a new set of biological activities. Several QS systems have been identified so far. Among them, an AHL-dependent QS system has been found to control biofilm formation in several bacterial species, including *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas hydrophila*, *Burkholderia cepacia*, and *Serratia liquefaciens*. Bacterial biofilm is a structured community of bacterial cells enclosed in a self-produced polymeric matrix that adheres to an inert or living surface. Extracellular signal molecules have been implicated in biofilm formation. *Agrobacterium tumefaciens* strain NT1 (traR, tra::lacZ749) and *Chromobacterium violaceum* strain CV026 are used as biosensors to detect AHL signals. Quorum sensing in lactic acid bacteria involves peptides that are directly sensed by membrane-located histidine kinases, after which the signal is transmitted to an intracellular regulator. In the nisin autoregulation process in *Lactococcus lactis*, the NisK protein acts as the sensor for nisin, and NisR protein as the response regulator activating the transcription of target genes. For control over growth and survival in bacterial communities, various strategies need to be developed by which receptors of the signal molecules are interfered with or the synthesis and release of the molecules is controlled. However, much is still unknown about the metabolic processes involved in such signal transduction and whether or not various foods and food ingredients may affect communication between spoilage or pathogenic bacteria. In five to ten years, we will be able to discover new signal molecules, some of which may have applications in food preservation to inhibit the growth of pathogens on foods.

Key words : quorum-sensing(QS), autoinducer(AI), biofilm, nisin-controlled expression (NICE), bioassay

* Corresponding author : Sung-Sik Yoon: Department of Biological Resources and Technology, Yonsei University, Wonju 220-710, S. Korea. Tel.: 82-33-760-2251, Fax: 82-33-760-2803, E-mail: sungsik@yonsei.ac.kr

서론

우리 주변에는 믿을 수 없을 만큼 다양한 미생물이 존재

한다. 그 수를 대충 어렵잡아 보면 지구상 인구가 줄잡아 60억 명 정도라 할 때 tea spoon 한 개 분량의 토양에도 같은 수의 미생물이 들어 있다. 이처럼 다양하고도 많은 미생물이 존재한다는 사실은 지구상의 생태계에서 미생물이 인간과 동물의 삶의 거의 모든 부분에 막대한 영향을 미친다는 의미로 이해할 수 있다. 그들은 인간과 동물의 건강, 섭취하는 식품, 유기물의 부패 등 다양한 현상에 끌고루 영향을 미친다. 인간도 그렇듯이 단세포 미생물도 혼자서는 생존할 수 없다 (Reading과 Sperandio, 2006). 바위의 표면이나 치아의 틈새, 햄버거 패티(patties) 등 그들이 살아가는 장소를 막론하고 세균 종(bacterial species)은 엄청난 다양성을 지닌다. 미생물이 다양한 환경 하에서 효과적으로 기능을 수행하기 위해서는 주변의 여건을 감지하고, 변화무쌍한 환경 조건에 적응할 수 있도록 상호간의 의사 소통이 매우 정교한 방식으로 확립되어야 한다. 실제로 세균들은 세포들 사이에 다양한 신호 물질, 소위 자가유도체 autoinducer(AI)를 생산하고 이에 반응함으로써 현명하게 유전자 발현을 조절한다. 세균에 의한 AI 분자의 생산, 방출 및 유전자 발현에 대한 조절 기구는 “quorum-sensing(QS; 정족수 감지)”이라는 용어로 설명되고 있다. 지난 10여 년 동안 다양한 quorum-sensing 체계, AI 분자의 종류, QS에 의해 직접 영향을 받는 유전자들, 식품 부패 및 안전에 대한 역할과 관련된 많은 새로운 정보가 빠르게 축적되고 있다(Waters와 Bassler, 2005; Lu 등, 2004). 본고는 세균 간에 일어나는 quorum-sensing의 일반적 개요와 식품미생물에 대한 최근의 연구 동향 및 그 잠재적 응용성을 소개하고자 한다.

Quorum-Sensing의 발견

지난 1960년대는 많은 미생물학자 및 생화학자들이 세균의 생물 발광(bacterial bioluminescence) 현상에 매료되었던 시기이다. 그들은 왜 독립영양 세균(free-living bacteria)들은 빛을 방출하며, 방출되는 빛은 어떠한 생리적 기능과 관련이 있는지 궁금하게 생각했다. 그리고 그 해답은 생물발광을 일으키는 해수에 서식하는 세균 *Vibrio fischeri*와 *V. harveyi*에서 실마리가 얻어졌다(Nelson과 Hastings, 1979). *Vibrio fischeri*와 같은 발광 세균은 바닷물 중에서 플랑크톤(planktonic)으로 부유할 때는 발광을 하지 못한다. 그런데 이 세균을 실험실에서 적절한 새로운 배지에 접종하면 유도기를 거치지 않고 곧장 대수 증식기로 진입하지만, 발광량은 접종 후 약 3시간이 지난 대수증식기의 중간쯤에 이르러서야 급격하게 증가하기 시작하였다(Fig. 1). 이후 밝혀진 바와 같이 발광과 관련된 luciferase 유전자는 낮은 세포 밀도에서는 autoinducer의 농도가 필요한 수준에 미치지 못하였기 때문에 유전자의 전사가 일어나지 못하는 현상으로 설명할 수 있다.

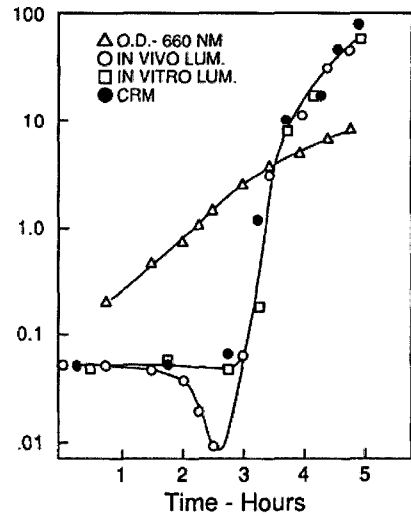


Fig. 1. Time course for development of luminescence and luciferase as compared with growth, measured by optical density. Luciferase was measured with antibody as cross-reacting material (CRM); luminescence *in vivo* and *in vitro* was measured photometrically (Nelson and Hastings, 1979).

이러한 현상과 관련된 흥미로운 예를 하나 소개한다. *Vibrio fischeri*는 Hawaiian squid(한치 *Euprymna scolopes*)의 발광 기관에서 정착하는 미생물이다. 한치의 내장에서 이 균 종이 높은 세포 밀도(면적당 개체수)까지 그 개체수가 늘어나면 일종의 의사 소통 유인 물질(communication pheromone)인 AI, 즉 acyl-homoserine lactone(AHL)을 생산하는 동시에 생물발광에 필요한 유전자의 발현이 유도된다. 한치는 이 빛을 이용하여 자신을 공격하는 큰 물고기로부터 피신이 가능하고, 반면에 세균은 한치의 발광기관 내에서 많은 개체 수(높은 세포 밀도)까지 빠르게 증식할 수 있다. 이와 같은 현상은 세균이 근처에서 자신과 비슷한 세포를 찾기 위해서 생산, 분비하는 화학적 신호(chemical signal)를 전달하는 수단이며, 이러한 현상은 최근에 와서 "cell-to-cell communication"(세포간 통신)으로 확인되었다. 일단 이 물질이 하나의 세포에서 합성되면 타 세포들도 이에 호응하여 동일한 AI 분자들을 합성하여 체외로 방출하게 된다. 결과적으로 세포의 AI 농도가 높은 상태에 도달하면 단세포인 세균 개체들은 서로 모여서 마치 다세포 미생물(multi-cellular organisms)인 것처럼 집단적인 행동을 취할 수 있다. 바꾸어 말하면 세균은 자신이 만들어 낸 특수한 AI의 농도를 스스로 측정함으로써 개체밀도(population density)를 감지하는 것이다 (Hastings와 Greenberg, 1999).

신호분자(Signal Molecules)의 종류와 구조

Quorum sensing 현상은 그람 음성 세균은 물론 그람 양성 세균간에도 공통적으로 일어나는 매우 일반적인 현상이다. 통상적으로 quorum sensing에 의한 조절은 개별 세균에 의해서는 불가능하고 세균 집단에 의해서만 달성된다. 그 예로 생물발광(bioluminescence), 식중독 세균의 독성(virulence, Novick과 Muir, 1999), 식품의 부패(food spoilage, Gram 등, 2002) 등을 비롯하여 포자 형성(sporulation), 접합(conjugation) 및 운동성(motility) 등과 같은 생리적 기능이 이 현상에 의해서 조절된다. 실제로 인간이나 동물은 심각한 질병의 원인이 되는 병원성 세균을 보유할 수 있으나, 그 세균의 수가 충분히 많지 않으면 질병에 감염되지 않는다. 그 이유는 감염 미생물의 수가 quorum(정족수)에 도달하지 못했기 때문으로 설명된다. 10여 년 전 Princeton 대학 B. Bassler 교수는 “세균은 그 신호를 자신과 같은 종뿐만 아니라 타 세균에게도 내보낸다”는 놀라운 사실을 발견하였다(Bassler 등, 1997). 세균의 증식 과정 중 생산되는 다양하고 확산 가능한 저분자 물질은 처음에는 “쓰레기” 또는 독성이 제거된(무독화) 대사 산물로서 여겨졌으나 지난 몇 년간 연구에서 이들 중 적어도 몇 종류는 일정한 임계 농도에 도달하면 신호 분자 또는 AI로서 기능을 담당한다는 사실이 밝혀졌다. 현재까지 알려진 신호 분자들은 크게 4그룹으로 구분된다. (1) Gram 음성 세균간 소통에 이용되는 지방산 유도체인 N-acylhomoserine lactone류(AI-1) (2) Gram 양성, 음성 세균 내 또는 세균간 의사소통 물질로서 furanosyl borate diester 분자(AI-2) 및 non-boronated diester 분자(vAI-2) (3) *E. coli*와 숙주의 epinephrine-signaling system 사이의 cross-talk 물질로서 미지의 화합물(AI-3) (4) peptide류 및 short-chain amino acids로서 *Bacillus subtilis*와 같은 그람양성 세균의 소통 물질 등이다(Sperandio 등, 2003). Fig. 2에 표시한 바와 같이 AHL 분자는 곁사슬의 길이(C4~C16)가 다양하고 치환이나 포화된

정도가 각각 다르다. 짧은 사슬의 AHL들은 세포막 표면 위로 자유롭게 확산될 수 있는 반면 긴 사슬을 가진 AHL들은 방출 펌프를 필요로 한다. AHL 분자는 수용체 단백질과 결합함으로써 유전자 발현을 유도한다. 몇몇 경우에서 AHL는 발현이 억제된 목표유전자의 발현을 탈억제(derepression)시킨다. Fig. 3은 몇 종류의 AI 분자의 구조로서 세균의 종류에 따라 그 분자의 구조가 다양하다. 그람 양성 세균은 변형된 올리고펩타이드류(modified oligopeptides)를 신호분자로 이용한다. *Bacillus subtilis*에서 포자 형성 과정은 3 종류의 pentapeptide에 의해 조절되고, 길이가 짧은 펩타이드들은 젖산균으로부터 박테리오신(bacteriocin) 생산을 조절한다고 이해되고 있다.

Pseudomonas aeruginosa, *E. coli*, *Salmonella*와 같은 그람 음성균에서도 AI-1, AI-2, AI-3과 같은 다양한 AI들이 유전자의 발현을 조절한다고 한다(Fig. 4, 5). 특히 AI-2를 암호화하는 유전자가 세균들 사이에 널리 분포되어 있다는 사실은 AI-2가 종의 장벽을 넘어서 폭넓게 작용할 수 있는 물질임을 시사하는 것이며, 다양한 유전자의 발현에 영향을 미치므로 보편적인 신호 물질(universal signal)로 추정된다(Swift 등, 1994).

QS의 잠재적 응용성

세균들이 어떠한 방식으로 의사 소통을 하는지를 이해하게 되면 식품 부패, 생물막(biofilm) 형성, 식품 유래의 병원성 세균의 감염을 예방할 수 있을 것이다.

1) 식품부패(Food Spoilage)와 관련성

미생물에 있어 quorum-sensing을 비롯한 다양한 상호작용들이 세균에 의한 식품 부패 과정에서 암시되어 왔다. 생선, 가공류 또는 육제품 중에 다양한 종의 세균들이 특이한 AHL을 생산하고, 생산된 각 AHL들은 시판되는 훈제 연어나 또는 생선 필레(fillet), 칠면조 육, 진공포장 쇠고기, 발아시킨 콩(bean sprouts) 등을 비롯한 부패된 식품들 중에서 검

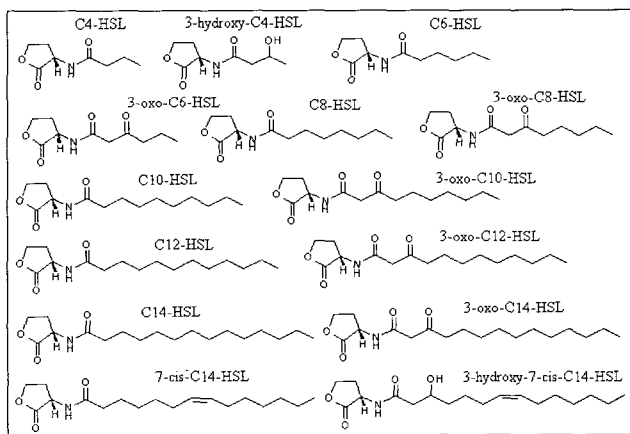


Fig. 2. Schematic representation of acyl-homoserine lactone (AHLs) with a different length of side chains.

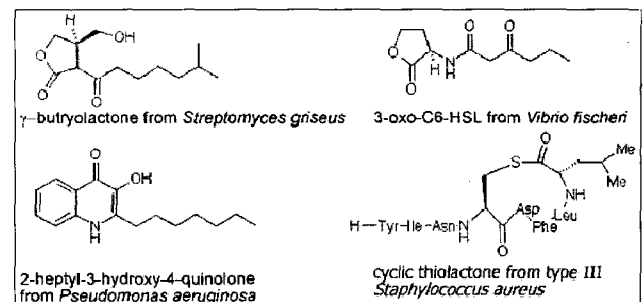


Fig. 3. Schematic representation of molecules that functions as autoinducers in bacterial quorum sensing.

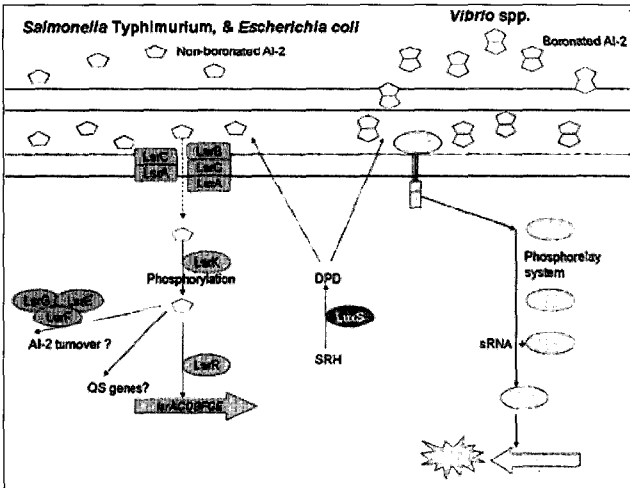


Fig. 4. Schematic representation of the AI-2 and gene activation pathway observed in different bacteria. The gene *LuxS* that synthesizes AI-2 converts S-ribosylhomocysteine (SRH) to DPD, the precursor of AI-2, in the cytoplasm. DPD then undergoes spontaneous cyclization and export to the culture supernatant. The response to AI-2 can vary depending on the type of bacteria involved (adapted from Vendeville *et al.*, 2005).

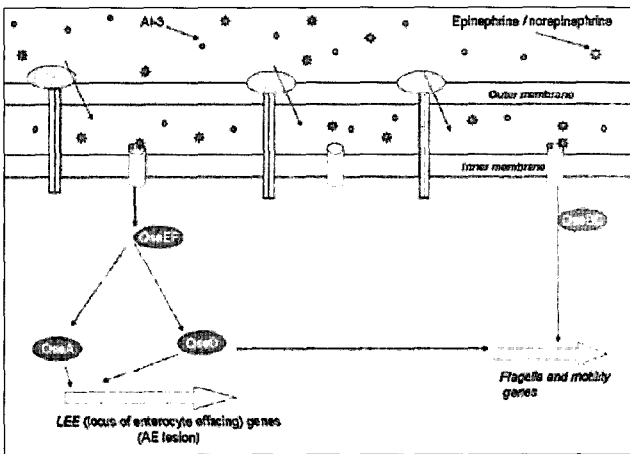


Fig. 5. Schematic representation of the proposed AI-3 signaling system in enterohemorrhagic *E. coli* O157:H7. In this model, both AI-3 and epinephrine/norepinephrine are recognized by the same outer membrane receptor. QseEF: major sensor protein kinase; QseBC, QseE: sensor kinase; QseF: regulator for QseE; QseA: transcriptional factor (adapted from Reading and Sperandio, 2006).

출된 바 있다(Rasch 등, 2005). AI는 우유를 부패시키는 미생물의 유도 기간을 단축시키는 것으로 밝혀졌고, 대수 증식 기간을 증가시킨다(Dunstall 등, 2005). 기존에 보고된 많은 연구를 통하여 미생물 부패 과정에서 AHL의 가능한 역할이 강조되었지만 실제로 이들 화합물들의 온도 안정성에 미치

는 영향 그리고 식품의 가공이나 저장 조건이 식품중의 AHL 종류 및 함량, 생체 가용성 등에 대하여 어떠한 영향을 미치는지 알려진 것은 별로 없다.

2) Biofilm 형성

세균성 biofilm(생물막)은 인체의 건강에는 상당히 염려스러운 현상이다. 왜냐하면 그것이 낭포성 섬유증(cystic fibrosis)이나 치아의 플라그(plaque)와 같은 만성 세균성 질병의 원인이 되기 때문이다. 생물막 형성은 수확된 채소 제품이나 식품용 가공기구에서 자주 관찰되었기 때문에 식품 안전성에도 의미가 크다. 세균이 biofilm을 형성하면 항생제에 대해서 저항성을 가지며, 염소와 같은 소독제에 대해서도 내성을 얻는다. 따라서 인간의 건강이나 식품 안전성 측면에서 볼 때 주목해야 할 현상이다(McLean 등, 1997). 흥미롭게도 다양한 AI 분자가 연관된 quorum-sensing이 biofilm 형성과 밀접한 관련이 있다는 사실이 연구 결과 밝혀졌다. *Pseudomonas aeruginosa*(녹농균)은 활발하게 biofilm을 형성하는 미생물로서, biofilm 형성 과정이 AHL에 의해서 조절되는 사실이 확인되었다. 위에 언급한 바와 같이 quorum-sensing은 낭포성 섬유증의 원인으로 *Burkholderia cepacia*의 biofilm 형성과 관련이 있음이 제시되었다(Riedel 등, 2001). 그 외에 치아 플라그와 관련이 있는 여러 종류의 세균들(*Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*)이 AI-2 유사활성 물질을 생산하는 것으로 확인되었고, 토마토의 표면에서 발견된 AI-2 유사물질은 잠재적으로 세균성 biofilm 형성을 촉진시킨다는 보고(Lu 등, 2003, 2005)가 있다.

3) 식품 유래의 병원성균(Foodborne-Pathogens)의 신호물질

*E. coli*와 *Salmonella*는 위장관 내에서 다양한 미생물학적 환경에 노출되기 때문에 그들이 quorum-sensing을 비롯한 주변 환경에 반응하는 다양한 방법을 개발했다는 점은 놀라운 일이 아니다. *E. coli*와 *Salmonella*는 여러 가지 quorum-sensing 체계를 가진다. SdiA quorum-sensing system, indole signaling, luxS/AI-2 quorum-sensing system, AI-3/ epinephrine/norepinephrine signaling system 등이 대표적이다(Wang 등, 2005). 공기 유래의 non AI-2 신호 체계가 *E. coli*에서도 보고된 적이 있다(Heal과 Parsons, 2002). Sperandio 등(2003)은 장 정착을 담당하는 장출혈성 *E. coli* O157:H7의 유전자들에 의한 활성화가 두 종류의 신호를 통하여 매개된다는 이론을 제시하였다. 세균성 방향족 AI(AI-3)은 통상의 장내 균총에 의해서 생성되는 반면 epinephrine/norepineph-

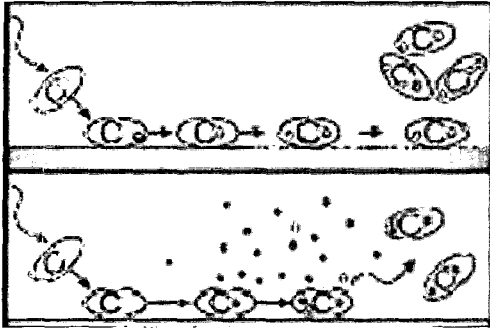


Fig. 6. Simplified schematic representation of formation and dissociation in bacterial biofilms. Bacterial biofilm is a structured community of bacterial cells enclosed in a self-produced polymeric matrix and adherent to an inert or living surface.

rine은 숙주인 인간에 의해서 만들어진다. 인간의 장내에 있는 병원성 세균의 다양한 감지 체계를 파악하고 있다 하더라도 아직 이들 병원성 세균들이 식품 기질(food matrix)에 의해 만들어졌을 수도 있는 신호에 대해서 어떻게 반응하는지 알려진 것은 별로 없다. Cloak 등(2002)은 우유나 닭고기 육수 중에 함유된 AI-2 유사 물질이 *Campylobacter coli*, *Camp. jejuni*, *Salmonella Typhimurium*, *E. coli* O157: H7에 의해서 생산된다고 주장하였다. Brandl 등(2005)도 AI-2 물질은 닭에서 *Salmonella thompson*의 "서식지 특이적 혜택(niche-specific benefit)"에 기여하였지만 멕시코산 향신료(Cilantro)의 잎사귀에서는 그렇지 않다고 보고하였다.

Autoinducer(AI)의 검출법

미생물 배양 여액, 식품류, 기타 시료 중에 들어 있는 AI 물질의 존재 여부는 특수한 세균 종을 사용한 생물학적 검출법(bioassay)으로 검출할 수 있다. AI 분자가 워낙 다양하기 때문에 다양한 AI 분자를 종류별로 검출하기 위한 이상적인 검출법을 확립하기 위한 노력이 계속되고 있다. 생물학적 검출법은 AI 분자의 존재 유무를 특이적으로 확인하지는 못하는 단점이 있으나 AI 유사물질의 존재 여부는 추정할 수 있는 방법이다. 현재 *Agrobacterium tumefaciens* NTI(pZLR4) 또는 *Chromobacterium violaceum* CV026주를 각각 사용하여 상이한 AHL 분자들을 검출하고 있다. 전자는 중간 또는 긴 아실 곁가지(acyl side chain)를 가진 AHL 분자를 검출에 사용되고, 후자는 짧거나 중간 정도의 곁가지를 가진 분자를 검출하기에 적합하다. 이 두 균주를 사용한 검출법은 종말점에서 세균 집락 주변에 파란색(*Agrobacterium*)이나 보라색(*Chromobacterium*)의 환이 생성되는 원리를 이용하는 것이다. AI-2 물질은 리포터 균주로서 *Vibrio harveyi* BB170주를 사용한다. 간단히 설명하면, 이 검출법은 96-well microtiter

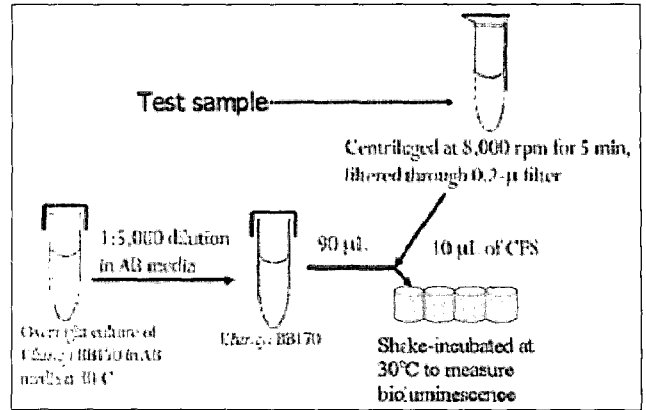


Fig. 7. Schematic representation of the AI-2 activity bioassay (note that negative controls must be included as needed).

plate를 사용하고, 리포터 균주는 AB 배지 중에서 30°C로 하룻밤 증식시킨 다음 신선한 AB 배지로 5,000배 희석하여 원심분리후 여과 제균한 시험용 시료(90 mL)에 10 mL씩 첨가한다. 시험용 시료와 리포터를 잘 혼합한 후 30°C에서 5~8 시간 진탕 배양시킨 다음 각 well의 발광 강도(luminescence)를 luminometer를 사용하여 측정하는 방법이다(Fig. 7 참조). Non-boronated AI-2 물질은 *Salmonella typhimurium*을 사용하여 측정한다. 이 균주는 AI-2 물질 검출에 이용할 수 있는 α -galactosidase 활성이 있다(Sperandio 등, 2003).

유산균 Quorum-sensing의 응용

유산균 중에도 bacteriocin 합성과 관련된 quorum-sensing 현상이 흔히 일어난다. 이미 널리 알려진 바와 같이 유산균의 경우에는 2종류의 주요한 antibacterial peptide가 발견되었다. 그 중 하나는 Class I에 속하는 lantibiotics이고, 다른 하나는 직선형 분자인 Class II bacteriocin이다. 전자는 *Lactococcus lactis*가 생산하는 nisin이, 후자는 *Lactobacillus sakei*가 생산하는 lactosin S가 각각 대표적인 물질이다. 근래와 들어 antibacterial peptide 합성에 필수적인 조절 인자들을 암호화 하는 여러 개의 유전자들이 발견되었다. 보고된 바에 의하면 histidine kinase라는 sensor protein이나 response regulator에 대응하는 유전자가 훼손되면 bacteriocin의 생산은 중단되는 것으로 나타났다. 또한 target gene이 유도적으로 전사되기 위해서는 bacteriocin 자체나 bacteriocin-like peptide가 필요하다는 사실이 밝혀졌다. 여기서 target gene은 구조 유전자, 생합성 및 방출 유전자, 면역 유전자, 조절 유전자 등이 포함된다. 위 두 bacteriocin 중에서 lantibiotics는 자신이 직접 유도제(inducing factor)로서 작용하는 반면, 직선형 bacteriocin 분자는 bacteriocin-analog(유사체)가 그 박테리오킨 생산에 관여하는 유전자들의 전사를 유도한다는 차이점

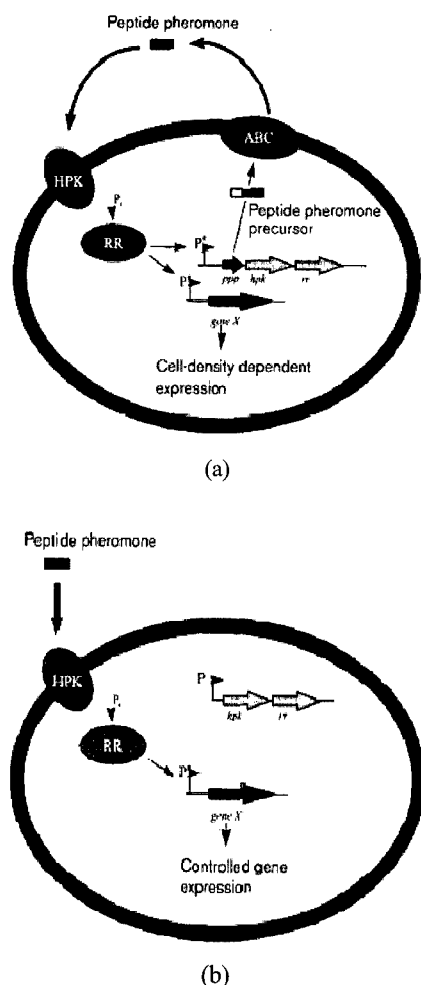


Fig. 8. General outline of the quorum-sensing system in low GC Gram-positive bacteria in cell-density dependent expression (a) the peptide phormone of signalling molecule is accumulated to triggers its own production, (b) the structural gene for the peptide phormone is not present and induction of the gene of interest depends on the exogenous addition of the phormone.

이 있다.

유산균에서 일어나는 특이한 quorum-sensing 현상으로 nisin-controlled expression(NICE) system이 가장 많이 연구되

었다(Kleerebezem 등, 1997; Kuipers 등, 1998). Nisin 합성은 NisR 및 NisK(histidine kinase 유전자 산물) 단백질에 의해서 자가 조절된다. NisK는 세포 외에 있는 아저해 농도(subinhibitory concentration)의 nisin에 의해 조절된다. 일단 nisin과 같은 물질이 세포 바깥에 존재하면 NisK는 자동 인산화(autophosphorylation) 되고, 계속해서 자신으로부터 인산기를 NisR로 전달하므로써 *nisA* 및 *nisF* 프로모터 조절을 받는 유전자들의 전사를 활성화시킨다. 요즘에는 *nisRK* 유전자를 발현시키는 Gram 양성 균주, 유도체로서 nisin이나 nisin-analog, *nisA* 혹은 *nisF* 프로모터 부위 및 그 하류에 cloning site를 가지는 plasmid 등이 개발되었다(Fig. 9). 그 대표적인 예로 *Lc. lactis* NZ9700주는 유도물질로 사용되는 nisin의 생산용 균주로 이용될 수도 있고, plasmid를 이용하여 constitutive하게 유전자 발현을 일으키는 숙주로서도 이용이 가능하다. Plasmid에 목적하는 유전자가 클로닝된 재조합 plasmid를 가진 NZ9800, NZ9000주는 세포 외에 nisin이나 nisin-analog가 존재하지 않을 때는 유전자의 발현을 일으키지 못하였지만, 0.003-3 nM의 nisin 존재 하에서는 유전자의 전사를 성공적으로 유도하였다. NICE system은 사용하기 편할 뿐만 아니라 매력적인 특성이 있어 유산균을 이용하여 생물공학적으로 원하는 단백질을 다량으로 얻고자 할 경우 자주 응용되고 있다.

Quorum-sensing 저해제들

항균제(antimicrobials)의 사용과 관련된 우려가 있음에도 quorum-sensing을 겨냥한 항균제(antimicrobials)의 사용은 세균의 증식과 독성을 방지하는 효과적인 방법이 될 수 있다. Quorum-sensing을 저해하는 화합물은 다양한 분야에서 응용이 가능한 신세대의 항균제(antimicrobials)로서 의약품, 수의약품, 농업, 식품 안전, 식품의 부패에 사용될 수 있고, 다른 용도로는 AI 분자들의 합성과 확산, AI 신호의 감지 저해 등을 목표로 이용될 수 있다(Finch 등, 1998). 적조류(red algae)인 *Delisea pulchra*는 AHL 신호를 방해하여 AHL이 수용체에 결합하지 못하도록 하는 몇 가지 할로겐화 푸라논(halogenated furanone)을 생산한다. 이 할로겐화 푸라논 분자는 *Vibrio harveyi*로부터 black

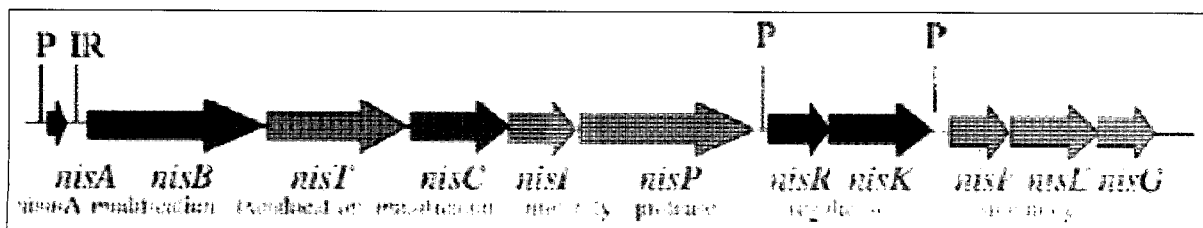


Fig. 9. Outline of the nisin gene cluster. P denotes promoter, IR denotes interval region and P_{nisA} and P_{nisF} can be induced by nisin, a bacteriocin produced from *Lactococcus lactis*.

tiger 새우를 보호할 수도 있다. 합성 furanone 물질도 임상연구 결과 *Pseudomonas aeruginosa* 감염증을 감소시켰다. *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Commamonas* 등은 AHL을 파괴시킬 수 있는 효소를 가진다. 이처럼 quorum-sensing은 식품 관련 미생물들과 밀접한 관련이 있기 때문에 궁극적으로 AI 신호를 차단할 수 있는 물질을 찾기 위한 연구가 활발하게 수행되고 있다. Rasmussen 등(2005)은 quorum-sensing 저해 활성을 가진 다양한 식물 또는 허브 추출물을 탐색하였다. Davies 등(1998)도 AI 저해 활성을 가진 화합물을 육제품 중에서 발견하였다. AHL을 표적으로 하는 화합물들은 육류 표면의 미생물 증식, 독소 생성, 박테리아의 증식을 차단할 수 있으므로 식품 보존제(food preservatives)로서 응용성이 있다. 그러나 보존제, 향료, 색소와 같은 식품 첨가물들이 식품 부패와 관련된 quorum-sensing mechanism에 어떠한 영향을 미치는지 완벽하게 밝혀내기 위해서는 세부적인 추가 연구가 필요하다. 현재의 지식으로 미루어 보면 채소, 과일, 천연 식품이나 가공 식품의 구성 성분들은 AI 분자의 농도, 가용성(availability)에 영향을 미치므로 결과적으로 미생물의 유전자 발현에 영향을 미칠 수 있다. 그러므로 quorum-sensing 저해제의 동정 및 이용 분야는 상당한 시장성이 있고, QSA Parma A/S (Denmark), Quorex Phamaceutical Inc (USA), Microbia (USA) 등과 같은 몇몇 회사들이 quorum-sensing의 저해를 이용한 치료제들을 개발하였다.

향후의 연구 방향 및 결론

세균의 quorum-sensing은 가히 혁명적인 개념이다. 왜냐하면 미생물은 혼자서도 살아갈 수 있으며 주위 환경에 대한 미생물의 반응은 일차적으로 화학적, 물리적 자극에 의해서만 유도된다는 기본적인 개념에 회의의 품었기 때문이다. 지금까지 미생물 세포들이 개별적으로 주변 조건에 반응한다고 단정한 것은 미생물의 생리적 메커니즘을 간과한 단편적인 견해였다. 고등 생명체처럼 세균들도 신호 물질로서 AI 분자들을 방출하여 상호간 의사소통을 할 수 있는 것이다. 그러므로 만약에 우리가 미생물 사회의 증식과 생존 현상을 의도적으로 조절할 수 있으려면 그들의 의사소통 신호를 차단하거나 조절할 수 있는 전략이 있어야 한다. 신호전달 관점에서 보면, 다양한 식품과 그 성분들이 다양한 부패 미생물 및 병원성 세균들에게 어떠한 영향을 미칠 것인지 아직도 모르는 부분이 너무 많다. 이미 AI 분자의 합성과 방출, 수용체, AI 저해제에 대한 많은 논문들이 발표되었다고 하더라도 상세하고도 과학적 정보가 크게 부족한 실정이다. 실제 산업적으로 응용되기 위해서는 자연 식품이건 가공 식품이건 식품 자체에 AI 분자, AI 유사물질 또는 quorum-sensing 저해

분자가 함유되어 있는 건 아닌지 여부도 확인해야 하고, 식품 및 식품 성분들이 어떻게 미생물의 신호전달에 영향을 미치는지도 정확하게 규명되어야 한다. 현재까지 autoinducer와 quorum-sensing 현상에 대하여 축적된 지식은 이제 막 걸음마 단계에 불과한 것처럼 보인다. 향후 5~10년 이내에 우리는 더 다양하고 많은 신호전달 물질들을 발견할 수 있을 것이고, 그들 중 중 몇 가지 화합물은 식품 보존, 병원성 미생물의 증식 및 생존을 방지하는 핵심 물질이 될 수 있다. 그러므로 신호 전달 물질과 식품 성분, 가공 방법, 식품 취급 및 식용 방법들 사이에 놓여있는 다양한 인과 관계를 이해하는 동시에 미생물학적으로 안전할 뿐만 아니라 장기간 보존할 수 있는 차세대 식품을 개발하기 위한 노력의 일환으로 이 분야에 대한 활발한 연구가 집중적으로 수행되고 있는 것이다.

참고문헌

1. Bassler, B. L., Greenberg, E. P., and Stevens, A. M. (1997) Cross-species induction of luminescence in the quorum-sensing bacterium *Vibrio harveyi*. *J. Bacteriol.* **179**, 4043-4045.
2. Brandl, M. T., Miller, W. G., Bates, A. H., and Mandrell, R. E. (2005) Production of AI-2 in *Salmonella enterica* serovar Thompson contributes to its fitness in chickens but not on cilantro leaf surfaces. *Appl. Environ. Microbiol.* **71**, 2653-2662.
3. Cloak, O. M., Solow, B. T., Briggs, C. E., Chen, C. Y., and Fratamico, P. M. (2002) Quorum sensing and production of autoinducer-2 in *Campylobacter* spp., *Escherichia coli* O157: H7, and *Salmonella enterica* serovar typhimurium in foods. *Appl. Environ. Microbiol.* **68**, 4666-4671.
4. Davies, D. G., Parsek, M. R., Pearson, J. P., Iglewski, B. H., Costerton, J. W., and Greenberg, E. P. (1998) The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* **280**, 295-298.
5. de Vos, W. M., Kleerebezem, M., and Kuipers, O. P. (1997) Expression systems for industrial Gram-positive bacteria with low guanine and cytosine content. *Curr. Opin. Biotechnol.* **8**, 547-553.
6. Dunstall, G., Rowe, M. T., Wisdom, G. B., and Kilpatrick, D. (2005) Effect of quorum sensing agents on the growth kinetics of *Pseudomonas* spp. of raw milk origin. *J. Dairy Res.* **72**, 276-280.
7. Finch, R. G., Pritchard, D. I., Bycroft, B. W., Williams,

- P., and Stewart, G. S. (1998) Quorum sensing - a novel target for anti-infective therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* **42**, 569-571.
8. Gram, L., Ravn, L., Rasch, M., Bruhn, J. B., Christensen, A. B., and Givskov, M. (2002) Interactions between food spoilage bacteria. *Int. J. Food Microbiol.* **78**, 79-97.
 9. Heal, R. D. and Parsons, A. T. (2002) Novel intercellular communication system in *Escherichia coli* that confers antibiotic resistance between physically separated populations. *J. Appl. Microbiol.* **92**, 1116-1122.
 10. Hastings, J. W. and Greenberg, E. P. (1999) Quorum sensing: the explanation of a curious phenomenon reveals a common characteristics of bacteria. *J. Bacteriol.* **181**, 2667-2668.
 11. Kleerebezem, M., Quadri, L. E. N., Kuipers, O. P., and de Vos, W. M. (1997) Quorum sensing by peptide pheromones and two-component signal-transduction systems in Gram-positive bacteria. *Mol. Microbiol.* **24**, 895-904.
 12. Kuipers, O. P., Deruyter, P. G. G. A., Kleerebezem, M., and de Vos, W. M. (1998) Quorum sensing-controlled gene expression in lactic acid bacteria. *J. Biotechnol.* **64**, 15-21.
 13. Lu, L., Hume, M. E., and Pillai, S. D. (2004) Autoinducer-2-like activity associated with foods and its interaction with food additives. *J. Food Protec.* **67**, 1457-1462.
 14. Lu, L., Hume, M. E., and Pillai, S. D. (2005) Autoinducer-2-like activity on vegetable produce and its potential involvement in bacterial biofilm formation on tomatoes. *Foodborne Pathogen Dis.* **2**, 242-249.
 15. McLean, R. J. C., Whiteley, M., Stickler, D. J., and Fuqua, W. C. (1997) Evidence of autoinducer activity in naturally occurring biofilms. *FEMS Microbiol. Lett.* **154**, 259-263.
 16. Nealson, K. H. and Hastings, J. W. (1979) Bacterial bioluminescence: Its control and ecological significance. *Microbiol. Rev.* **43**, 496-518.
 17. Novick, R. P. and Muir, W. M. (1999) Virulence gene regulation by peptides in staphylococci and other Gram-positive bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.* **2**, 40-45.
 18. Pearson, J. P., Passador, L., Iglewski, B. H., and Greenberg, E. P. (1995) A second N-acyl homoserine lactone signal produced by *P. aeruginosa*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **92**, 1490-1494.
 19. Rasch, M., Andersen, J. B., Nielsen, K. F., Flodgaard, L. R., Christensen, H., Givskov, M., and Gram, L. (2005) Involvement of bacterial quorum sensing signals in spoilage of bean sprouts. *Appl. Environ. Microbiol.* **71**, 3321-3330.
 20. Rasmussen, T. B., Bjarnsholt, T., Skindersoe, M. E., Hentzer, M., Kristoffersen, P., Kote, M., Nielsen, J., Eberl, L., and Givskov, M. (2005) Screening for quorum-sensing inhibitors (QSI) by use of a novel genetic system, the QSI selector. *J. Bacteriol.* **187**, 1799-1814.
 21. Reading, N. C. and Sperandio, V. (2006) Quorum sensing: The many languages of bacteria. *FEMS Microbiol. Lett.* **254**, 1-11.
 22. Riedel, K., Hentzer, M., Geisenberger, O., Huber, B., Steidle, A., Wu, H., Hoiby, N., Givskov, M., Molin, S., and Eberl, L. (2001) N-acylhomoserine-lactone-mediated communication between *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* in mixed biofilms. *Microbiology* **147**, 3249-3262.
 23. Sperandio, V., Torres, A. G., Jarvis, B., Nataro, J. P., and Kaper, J. B. (2003) Bacteria host communication: The language of hormones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **100**, 8951-8956.
 24. Swift, S., Bainton, N. J., and Winson, M. K. (1994) Gram-negative bacterial communication by N-acylhomoserine lactones: A universal language? *Trends Microbiol.* **2**, 193-198.
 25. Vendeville, A., Winzer, K., Heurlier, K., Tang, C. M., and Hardie, K. R. (2005). Making sense of metabolism: autoinducer-2, LuxS and pathogenic bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* **3**, 383-396.
 26. Wang, L., Li, J., March, J. C., Valdes, J. J., and Bentley, W. E. (2005) LuxS-dependent gene regulation in *Escherichia coli* K-12 revealed by genomic expression profiling. *J. Bacteriol.* **187**, 8350-8360.
 27. Waters, C. M. and Bassler, B. L. (2005) Quorum sensing: Cell to cell communication in bacteria. *Ann. Rev. Cell. Dev. Biol.* **21**, 319-346.